

对细胞增殖、激活胶原转录,细胞外基质合成有重要作用,银杏叶制剂在肺纤维化中抑制 TGF-βmRNA 的表达亦说明百路达具有抗纤维化的作用。百路达减轻肺纤维化病变的可能机制是其抑制 NF-κB 活性,从而使其调控的 TGF-βmRNA 表达及其蛋白分泌降低,而使肺泡炎及纤维化的程度减轻^[7]。从我们的实验结果看,银杏叶制剂治疗肺间质纤维化将是一条中西医结合治疗肺间质纤维化的可能措施。

3 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的前景

近年肺间质纤维化发生有增多趋势,临床疗效差,患者往往因呼吸衰竭而死亡。特别是国内经历 SARS 后,部分病人遗留肺间质病变。寻求可行的治疗肺间质纤维化的措施已成为研究的热点。尽管随着对肺纤维化发病的认识的提高,在治疗方面有了一定的进展,但是受条件的限制,细胞因子拮抗剂、基因治疗等治疗用于临床为时尚早,激素及免疫抑

制剂因其副作用在临床应用受限。探讨银杏叶制剂治疗肺间质纤维化将是一条中西医结合治疗肺间质纤维化的可能措施。

参考文献

[1] 耿秀芳. 银杏叶近期研究概况. 吉林中医药,1992,5:41~42
[2] 李俊义,成丽. 银杏叶资源开发与应用研究概况. 华西药杂志,1994,9(1):39~40
[3] 杨义芳,吴国友. 银杏叶药理研究概况. 现代应用药学,1995,6(12):5~9
[4] 李薇,戴庆棠,刘作恩等. 复方银杏叶冲剂治疗慢性乙型肝炎早期纤维化的初步观察. 中国中西医结合杂志,1995,15(10):593~595
[5] Chen-J, Ziboh V, Gira-SN. Up-regulation of platelet-activating factor receptors in lung alveolar macrophages in the bleomycin-hamster model of pulmonary fibrosis. J-Paharmacol-ExpTher,1997 Mar,280(3):1219~1227
[6] Gira-SN, Sharma-AK, Hyde-DM et al. Amelioration of bleomycin-induced lung fibrosis by treatment with the platelet activating factor receptor antagonist WEB 2086 in hamsters. Exp-lung-Res,1995 Mar-Apr,21(2):287~307
[7] 陈建,何冰,刘新民等. 银杏叶制剂治疗肺间质纤维化的实验研究. 中国中西医结合杂志,2000,20(6):441~443

肠球菌属耐药机制与新抗菌药物研究进展

王睿 裴斐 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

中图分类号:R378 文献标识码:B 文章编号:1672-3384(2003)-03-0029-06

肠球菌属细菌为条件致病菌,可以引起人体多种组织脏器的严重感染。近年来肠球菌属细菌所致感染有不断增加的趋势,已成为医院感染的重要致病菌。而且从临床标本分离的肠球菌属细菌中有许多为多重耐药菌株,特别是氨基糖苷类高水平耐药肠球菌(HLAR)以及耐万古霉素肠球菌(VRE)的出现,给临床治疗带来了很大的困难。现将肠球菌属耐药机制与新抗菌药物研发进展阐明如下。

1 肠球菌属细菌耐药性的流行病学与耐药机制

1.1 肠球菌属细菌的耐药现状

肠球菌属细菌与其他革兰阳性球菌相比,具有更强的固有耐药性;多数肠球菌属对头孢菌素类、克林霉素、磺胺类、氨基糖苷类等呈多重耐药(见表1)^[1]。

据1994年美国国家医院感染监测系统资料显示,肠球菌所致的医院感染占医院感染总数的10%,位于金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠杆菌之后居第四位。16%的尿路感染、12%伤口感染与9%的菌血症由肠球菌属引起。美国1994年近14%的医院重症监护病房内的获得性耐万古霉素肠球菌属,不仅对万古霉素耐药,也对青霉素类、

表1 肠球菌属对常见抗生素的耐药现状⁽⁷⁾

药物	固有耐药性	获得耐药性
青霉素	+	+
头孢菌素	+	
耐酶青霉素	+	
氨基糖苷类	+	
克林霉素	+	
氨基糖苷类	+(低水平)	+(高水平)
SMZ-TMP	+	
红霉素		+
四环素		+
万古霉素		+

高浓度氨基糖苷类以及几乎所有抗生素耐药^[2]。目前在美国,肠球菌属引起机会性感染,每年可达80万例,并需花费约5亿美元^[3]。国外资料表明,肠球菌属细菌耐药率较高,尤其是屎肠球菌几乎对所有常见的抗生素耐药。我国的部分资料显示,肠球菌属居医院感染病原菌第13位,主要引起尿路感染、肺部感染、菌血症、心内膜炎、腹腔感染、脑膜炎等。1996~1998年上海中山医院769株肠球菌属对常见抗生素的药敏试验结果表明,VRE占肠球菌属总数

的 3.0%^[45](见表 2、表 3、表 4)。

表 2 1996~1998 年上海中山医院 769 株肠球菌属对常见抗生素的药敏试验结果(%)^[4]

抗生素	敏感	中介	耐药
环丙沙星	17.8	29.5	52.7
庆大霉素	1.6	2.6	95.8
红霉素	12.7	18.5	68.8
青霉素	76.7	0	23.3
苯唑西林	14.8	0	85.2
头孢唑啉	41.2	22.8	36.0
万古霉素	96.1	0.9	3.0
利福平	23.9	14.7	61.4
复方新诺明	4.8	3.0	92.3
林可霉素	3.1	2.5	96.4
氯霉素	44.3	5.0	50.7
头孢噻吩	29.2	22.6	48.2
氨苄西林	82.4	0	17.6
头孢曲松	14.2	17.8	68.0

1.2 肠球菌属细菌耐药机制

肠球菌属细菌耐药性主要包括固有耐药、获得性耐药及耐受性 3 种。

1.2.1 细菌细胞壁通透性较低 肠球菌属由于其细胞壁厚,对许多抗生素表现为固有耐药,其耐药机制主要为表现对青霉素类、氨基糖苷类或万古霉素

耐药等。

1.2.2 产生特殊青霉素结合蛋白 PBP_{s5} 肠球菌属对青霉素类敏感性较差。对头孢菌素类天然耐药。肠球菌属对青霉素类耐药的主要机制为细菌产生一种特殊的青霉素结合蛋白(PBP_{s5}),后者与青霉素的亲和力减低,从而耐药,此种耐药以屎肠球菌多见。

1.2.3 产生氨基糖苷类钝化酶 肠球菌属对氨基糖苷类的耐药程度分为:①中度耐药性(庆大霉素 MIC 64~500mg/L),由细胞壁渗透障碍所致,该类耐药菌对青霉素或糖肽类与氨基糖苷类联用敏感;②高度耐药性(庆大霉素 MIC ≥500mg/L,链霉素 MIC ≥2000mg/L),是细菌产生质粒介导的氨基糖苷类钝化酶所致,分为磷酸转移酶、乙酰转移酶和核苷转移酶三类。三者分别使敏感的羟基磷酸化、氨基乙酰化和羟基核苷化,改变或破坏化学结构相似的氨基糖苷类抗生素,此种耐药使上述联合用药的协同作用消失。因此测定肠球菌属对氨基糖苷类的耐药程度,对于临床选用抗生素有重要的指导意义^[6,7]。

1.2.4 VRE 耐药机制 万古霉素是一种高分子量的糖肽类抗生素,它和 G⁺菌细胞壁上的五肽糖前体的羟基末端 D-丙氨酸-D-丙氨酸结合形成复合体;

表 3 1994~1997 年北京 5 家教学医院 1614 株肠球菌属对 8 种抗生素的耐药率^[3]

抗生素	抗生素含量 (μg/片)	粪肠球菌		屎肠球菌	
		耐药株数	耐药率(%)	耐药株数	耐药率(%)
青霉素*	10	305	21.2	105	64.2
氨苄西林	10	229	15.9	94	57.7
哌拉西林	100	232	16.1	88	54.0
氨苄西林/舒巴坦	10/10	201	14.0	68	41.9
亚胺培南	10	206	14.3	91	55.8
环丙沙星	5	459	31.9	92	56.3
万古霉素	20	55	3.8	3	1.8
庆大霉素	120	726	50.5	112	68.8

* 青霉素单位为 U/片

表 4 1995 年美国俄亥俄洲 157 例肠球菌属对常见抗生素敏感性调查^[11]

细菌及抗生素	粪肠球菌 MIC (μg/mL)		敏感率(%)	屎肠球菌 MIC (μg/mL)		敏感率(%)
	MIC ₅₀	MIC ₉₀		MIC ₅₀	MIC ₉₀	
氨苄西林	0.75	1	100	128	> 256	20
氨苄西林/舒巴坦	1	1.5	100	> 256	> 256	13
伊米培南	2	4	94	> 32	> 32	2
美洛培南	12	> 32	19	> 32	> 32	0
万古霉素	2	4	100	3	> 256	57
庆大霉素	64	1024	59	24	> 1024	83
环丙沙星	3	> 32	18	> 32	> 32	2
克林霉素	64	> 256	3	> 256	> 256	4

阻止肽糖聚合所需的转糖基和转肽反应，阻断肠球菌细胞壁生物合成，导致细菌死亡^[8]。由于其独特的作用机制，这个 1958 年就投入临床使用的抗生素多年来未见耐药株的报道，它也是治疗 80 年代爆发的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)临床感染的最为有效的抗生素。因为临床上万古霉素的大量使用及其在使用中的不合理现象，导致了 VRE 的出现。1988 年，欧洲首次报道了由质粒介导的 VRE，随后纽约发现北美第一例 VRE，此后 VRE 迅速波及世界各地(见表 5)。耐万古霉素肠球菌属占有所有肠球菌属的 23%。美国医院感染系统数据表明目前重症监护病房(ICU)已有 15%病人分离的肠球菌属表现出对万古霉素耐药。

表 5 不同国家与地区耐万古霉素肠球菌(VRE)检出率^[14]

国家或地区	年代与频率	肠球菌种类
美国	1989:0.3% 1993:9% 1994:47%	屎肠球菌
德国	1995:3.8%	屎肠球菌
上海	1996:2% 1999:5%	肠球菌属
武汉	1996:1.8% 1999:6%	肠球菌属
北京	1996:7%	肠球菌属

VRE的细胞壁肽糖前体末端改变为 D-丙氨酸-D-乳酸盐，万古霉素不能与之相结合，因此不能抑制 VRE 的细胞壁合成从而表现为耐药。肠球菌属对万古霉素的耐药可分为低水平耐药(MIC 8~32mg/L)和高水平耐药(MIC>64mg/L)；根据肠球菌属对万古霉素和替考拉宁的不同耐药水平及诱导耐药，VRE 分为 4 个表型(见表 6)，即 VanA、VanB、VanC 及 VanD。VanA、VanB、VanD 均为获得性耐药，VanA 对万古霉素和替考拉宁均呈高水平耐药；VanB 对万古霉素低水平耐药，对替考拉宁敏感；VanD 对万古霉素耐药，对替考拉宁敏感；VanC 为天然耐药，对万古霉素为低水平耐药；最近有报道 VanE 型耐药(属于获得性耐药)。

表 6 各种肠球菌的万古霉素耐药特点^[14]

菌种	基因型	MIC 范围(μg/mL)
粪肠球菌	Van A	512
屎肠球菌	Van A	256~1024
屎肠球菌	Van A	256~1024
粪肠球菌	Van B	32~1024
屎肠球菌	Van B	16~256
粪肠球菌		1~2
屎肠球菌		≤0.5~1
母鸡肠球菌	Van C1	4~8
酪黄肠球菌	Van C2	4

VanA 型耐药菌株产生(38~40)×10³ 的 VanA 膜

蛋白并编码 VanA 基因，带有 VanA 基因的转座子 Tn1546 与 IS1251，可将 VanA 基因从一个细菌的染色体转移到另一个细菌染色体中。VanB 型耐药菌株产生 39.5×10³ 的蛋白质与 VanA 有 77%氨基酸同源性，其耐药机制的生化基础及编码的基因与 VanA 型相同。VanB 型耐药可以转移。耐药基因存在于质粒或染色体上。转移可能与转座子有关。VanD 型耐药机制与 VanA 型相似，但基因转移的机制尚不清楚。VanC 型耐药基因可能存在于染色体上，由 VanC 连接酶催化合成 D-丙氨酸-D-丝氨酸的合成。使其与万古霉素的亲和力下降。

2 控制肠球菌属感染新抗菌药物研究进展

肠球菌属体外药敏显示对氨苄西林保持相当的敏感性，对氨苄西林的敏感率在 80%~85%，对万古霉素敏感，耐药率不超过 5%，提示治疗肠球菌属感染时经验治疗仍可选择氨苄西林作为首选药物，对于肠球菌属重症感染可联合万古霉素^[9]。

对于耐万古霉素的肠球菌属中的 VanA 型，由于对万古霉素或替考拉宁均耐药，如菌株对青霉素和氨基糖苷类(庆大霉素或链霉素)均具一定敏感性，则以氨苄西林或甲氧西林与后者合用；如菌株对青霉素耐药，则可用头孢曲松或头孢噻肟替代，并合用氨基糖苷类或环丙沙星。VanB 型对万古霉素耐药而对替考拉宁敏感，故可采用替考拉宁与氨基糖苷类或环丙沙星的联合。而耐万古霉素的肠球菌的出现，使此类感染已成为临床上非常棘手的问题，为此，不少专家呼吁不要滥用抗生素，避免无指征滥用广谱抗生素，如果必须使用抗生素，就使用窄谱抗生素。目前不少公司已开始积极研制开发对付耐万古霉素菌株的窄谱抗生素，主要有：

2.1 噁唑烷酮类

由法玛西亚·普强公司研制的利奈唑烷(Liezo-lid, 也称 Zyvox)属于此类。于 1999 年底在美国和英国提交申请，于 2000 年 4 月 18 日被美国 FDA 批准。该药比其他产品在蛋白质合成的较早阶段起作用。它作用于翻译的起始阶段，与核糖体 50S 亚基结合，抑制 mRNA 与核糖体连接，阻止 70S 起始复合物的形成，从而抑制了细菌蛋白质合成。利奈唑烷与其他抑制蛋白质合成的抗菌药物形成交叉耐药很少见，且在体外不易诱导细菌耐药性的产生^[10]。

利奈唑烷对 G⁺菌作用见表 7。由表中可见，利奈唑烷对甲氧西林敏感和耐甲氧西林葡萄球菌、万古霉素敏感和耐万古霉素肠球菌、青霉素敏感和耐青霉素肺炎链球菌均显示了良好的抗菌作用，对厌氧

菌亦有抗菌作用。利奈唑烷对 G-菌作用差^[11]。利奈唑烷对卡他莫拉菌的 MIC₉₀ 为 4~8mg/L,对流感嗜血杆菌的 MIC₉₀ 为 4~16mg/L,对淋病奈瑟菌的 MIC₉₀ 为 16mg/L。肠杆菌科细菌、假单胞菌属、不动杆菌属对此药呈现耐药(见表 7)^[12]。

表 7 利奈唑烷对常见病原菌的体外抗菌作用(MIC) mg/L^[16]

病原菌(菌株数)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围
金黄色葡萄球菌(685)			
甲氧西林敏感	1~4	1~4	0.5~8
甲氧西林耐药	1~4	1~4	0.5~8
凝固酶阴性葡萄球菌(430)			
甲氧西林敏感	0.5~2	1~2	0.25~4
甲氧西林耐药	0.5~2	1~2	0.5~4
β-溶血链球菌(47)	1~2	1~4	1~4
肺炎链球菌(454)			
青霉素敏感	0.5	1	<0.016~1
青霉素耐药	0.5~1	1	0.016~4
肠球菌属(391)			
万古霉素敏感	1~4	1~4	0.5~4
万古霉素耐药	2~4	2~4	1~4
棒状杆菌(21)	0.5~2	0.5~2	0.25~2
芽孢杆菌属(10)	1	1	0.5~1
脆弱拟杆菌(17)	4	8	0.5~8
艰难梭菌(27)	2	>16	2~>16
消化链球菌(17)	1	2	0.5~2

人体药代动力学研究表明,利奈唑烷口服吸收快速且完全,在 1~2h 内达到峰浓度,其平均生物利用度为 103%(见表 8)。进食可使利奈唑烷峰浓度降低 23%,但是对于 AUC、T_{max} 和生物利用度没有影响,利奈唑烷表观分布容积为 50L,蛋白结合率为 31%。24 名自愿者口服 375mg 或 625mg 利奈唑烷,14.5d 后,C_{max} 为 12mg/L 和 18mg/L,血药谷浓度>4mg/L。利奈唑烷在体内缓慢代谢为羧酸,其抗菌活性低。在尿中排出原型药 35%,无活性代谢物 50%。CL 和 CL_R 分别为 120mL/min 和 40mL/min,消除半衰期为 4.5~5.5h^[13]。成人中年龄、性别对药代动力学性质没有影响。在儿童和青年中,各年龄组间药代动力学性质亦无明显差异。在肾功能不全患者中,利奈唑烷的药代动力学数据改变不大,随着肾内肌酐清除率的下降,AUC 及半衰期数值轻度上升。但利奈唑烷的代谢产物随着肾功能不全的严重程度在体内积聚增加,AUC 明显上升。

利奈唑烷的不良反应主要为腹泻(4.0%)、恶心(3.3%)、头痛(1.9%)、呕吐(1.2%)、口腔念珠菌病(1.1%)、阴道念珠菌病(1.0%)、味觉改变(0.9%)、肝功能异常(1.3%)等,不良反应主要轻至中度,不影

响用药。有个案报道,利奈唑烷可引起可逆性的骨髓抑制。

表 8 利奈唑烷主要药代动力学参数^[18]

参数	数值
AUC	103%
T _{1/2}	4.5~5.5h
t _{max}	1~2 h
C _{max}	12mg/L(口服 375mg)18mg/L(口服 625mg)
CL	120mL/min
CL _R	40mL/min

2.2 链阳菌素类

由罗纳普朗克公司(Rhone-Poulenc Rorer)开发的 Synercid 属于此类,该药已获美国 FDA 批准,用于治疗耐万古霉素粪肠球菌(VRE)引起的菌血症,以及甲氧西林敏感性金黄色酿脓葡萄球菌(MSSA)或酿脓链球菌引起的皮肤和皮肤结构感染。该药于 1998 年 11 月初在欧洲上市,有效成分为达福普汀(dalfopristin)和喹努普汀(quinupristin)。二者的比例为 7:3。这两种组分合用对 G⁺菌有明显的协同作用。其作用机制为抑制蛋白质的合成,达福普汀和喹努普汀与细菌核糖体转肽酶结合,喹努普汀通过阻止 aa-tRNA 与核糖体的结合及肽键形成而阻断多肽链延长,而达福普汀可能干扰多肽链释放,喹努普汀还可能通过改变核糖体构型使达福普汀与核糖体亲和力增强。

该药对 G⁺菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐糖肽类抗生素屎肠球菌、耐青霉素肺炎链球菌等都有广谱抗菌活性,对部分厌氧菌如消化链球菌属、脆弱拟杆菌和个别 G⁻如卡他莫拉菌、奈瑟菌属、流感嗜血杆菌等也有抗菌活性,但对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌等无抗菌活性(见表 9)^[15]。

表 9 Synercid 对常见病原菌的体外抗菌作用(MIC) mg/L^[19]

病原菌	菌株数	MIC ₉₀
金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)	3400	0.25~2
表皮葡萄球菌(包括 MRSE)	1800	0.25~1
链球菌 A、B、C、G 群	350	<0.063~1
肺炎链球菌(包括 PRSP)	1500	0.20~1
粪肠球菌	250	2~32
屎肠球菌(包括 VRE)	400	0.5~4
流感嗜血杆菌	1000	1.71~8
奈瑟 spp.	100	0.12~2
拟杆菌 spp	30	8
Clostridium spp	16	0.25

该药为静脉给药制剂,能很快从血中清除,停药后体内无明显蓄积(见表 10),喹努普汀在大鼠

中消除半衰期为 0.6h,达福普汀约为 0.6h,二者主要通过胆汁排泄且不影响肝脏药物代谢酶。两种组分在人体的药代动力学特点相似,18 位健康受试者静脉注射 5、10、15mg/kg 后,喹努普汀的达峰浓度范围为 1.3~3.3mg/L,达福普汀达峰浓度范围为 5.1~8.5mg/L,半衰期为 1h(喹努普汀)和 0.4~0.5h(达福普汀)^[21]。该药最常见的不良反应为恶心(4.6%),皮肤潮红(2.5%),腹泻(2.7%),呕吐(2.7%)。其安全性与年龄、性别、种族、肝肾功能等关系不大^[16]。

表 10 18 位健康受试者静脉注射 Synercid 5、10、15mg/kg 后主要药代动力学参数^[21]

参数	喹努普汀	达福普汀
达峰浓度范围	1.3 ~ 3.3mg/L	5.1 ~ 8.5mg/L
T _{1/2}	1h	0.4 ~ 0.5h

2.3 脂肽类抗生素

由美国礼来及 Cubist 公司开发的达托霉素(daptomycin)属于此类。达托霉素的确切抗菌机制尚不完全明了,可能通过多个方面破坏细菌膜的功能起到杀菌作用,但并不渗入胞浆。胞膜上的达托霉素结合蛋白(DBPs)为其作用靶位^[17],其可能的作用机制包括抑制糖肽的合成,抑制磷脂壁酸的合成以及耗散胞电位的作用^[18]。

达托霉素的抗菌活性包括了绝大多数的临床革兰阳性菌,对革兰阴性菌无作用。达托霉素与万古霉素对 1996~2000 年,在美国所有地区分离到的金黄色葡萄球菌(金葡菌 MSSA)、表皮葡萄球菌(MSSE)、肺炎链球菌等革兰阳性菌的抗菌活性见表 11。对葡萄球菌(包括甲氧西林敏感的金葡萄、表皮葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌(包括青霉素敏感和耐药的肺炎链球菌、化脓性链球菌、无乳链球菌和草绿色链球菌)、肠球菌属(包括万古霉素敏感和耐药的菌株)、艰难梭状芽胞杆菌和痤疮丙酸杆菌的最低抑菌浓度(MIC₉₀)均低于推荐的 2mg/L 的临界点。达托霉素对耐药株的抗菌活性与传统的敏感株相似。另外,对敏感株的 MIC 值,达托霉素要比万古霉素低 4 倍^[19]。达托霉素被定位于治疗严重 G⁺菌感染,有研究证明该药对耐药菌包括耐万古霉素肠球菌有明显活性(见表 11)。

对达托霉素产生自发获得性的耐药是罕见的。当 8 倍于 MIC 值时,任何一种被检测的革兰阳性菌都未发现产生自发的突变株(金葡萄的耐药发生率<10⁻¹⁰、表皮葡萄球菌、粪肠球菌和肠球菌<10⁻⁹、肺炎链球菌<10⁻⁶);突发的耐药在临床试验中

表 11 达托霉素与万古霉素在体外对 G⁺ 菌的抗菌活性比较(973 株)^[24]

细菌名称	N	MIC 范围	
		达托霉素	万古霉素
粪肠球菌	56	0.03 ~ 2	0.5 ~ 4
肠球菌属	28	0.5 ~ 2	0.5 ~ 4
金黄色葡萄球菌(耐药株,MRSA)	155	0.06 ~ 2	0.25 ~ 2
表皮葡萄球菌(耐药株,MRSE)	29	0.06 ~ 1	0.5 ~ 2
链球菌属(MRS)	56	0.004 ~ 1	0.25 ~ 4
肺炎链球菌(PRSP)	40	< 0.03 ~ 1	0.06 ~ 2
粪肠球菌(VRE)	14	0.5 ~ 1	8 ~ > 64
肠球菌属(VRE)	67	0.5 ~ 2	> 64 ~ 1024

是罕见的;在 169 名病人的 II 期临床试验中,只发现 1 株 MRSA 耐药(对原致病菌的 MIC 提高了 8 倍)。

药物动力学特点表现为在每日 1 次给药,达托霉素在健康志愿者中呈线性药物动力学特征和最小的蓄积量。当给药剂量达 6mg/kg 时,C_{max} 和 AUC 值基本呈线性。达托霉素主要与血浆中清蛋白结合。高的蛋白结合率(90%~94%)导致低血浆清除率(7~15mL/(h·kg)),分布容积也较低(0.08~0.15L/kg)(见表 12)。原因是达托霉素不能穿透细胞膜,且其组织亲和力也低于蛋白结合率。药物主要经肾脏清除,在尿液中可收集到 80%的给药剂量,其中 2/3 以原药形式排出。在血浆和尿液中未见代谢产物。达托霉素在排泄前未有充分代谢,因此其毒性不大可能与代谢有关,也不大会为代谢阻滞剂或竞争拮抗剂所改变。因为高的肾清除率,要求根据肌酐清除率来调整剂量。

表 12 健康志愿者达托霉素给药剂量为 6mg/kg 时药代参数^[24]

参数	数值
蛋白结合率	90% ~ 94%
血浆清除率	7 ~ 15mL/(h·kg)
分布容积	0.08 ~ 0.15L/kg

在不同实验动物中,达托霉素可产生肌肉、神经、肾脏和胃肠道的毒性。骨骼肌对达托霉素的不良反应最为敏感。轻度的肌病可以通过测定血清肌酸磷酸激酶(CPK)以及停止治疗而逆转。在大约 4 倍于产生肌病的剂量时可出现轴突周围神经变性。肾毒性和消化道毒性仅在鼠的实验中有发现。虽然低剂量时就可以发现显微镜下的改变,但在任何剂量下均未发现与临床有关的肾功能变化。肠道反应是由于药物对肠道菌群的影响,但这仅在高剂量并延长疗程时见到。肌肉、肾脏和胃肠道反应在终止治疗后可完全消失,周围神经变性可部分逆转。达托霉素相

关的骨骼肌肉毒性取决于药物剂量和使用次数。狗的实验中显示骨骼肌肉毒性在每日数次给药比每日 1 次给药的毒性要大。提示每日 1 次给药能有更多的时间来修复亚临床的肌肉损害,减轻肌肉毒性。

2.4 酮内酯类

系红霉素 A 之衍生物,由 HMR 公司开发的泰利霉素(Telithromycin)属于此类,该类药对酸更稳定、更难于发展耐药性。泰利霉素在体外表现出对大环内酯类抗生素敏感菌株的活性较红霉素和克拉霉素强 4~8 倍,且对耐青霉素和大环内酯类抗生素菌株也有效,并对所有诱导型耐大环内酯类-林可酰胺类-链阳菌素类抗生素球菌如葡萄球菌、肠球菌属和肺炎链球菌等菌株亦有良好的作用^[20]。

泰利霉素具有优异的药代动力学性质^[20](见表 13)。其口服吸收良好,且吸收率基本不受进食影响,生物利用度为 57%。泰利霉素单剂口服 800mg 在健康受试者中的平均血药峰浓度为 (1.99 ± 0.84) mg/L,平均达峰时间为 1.0h,24h 内药时曲线下面积为 (7.25 ± 2.33) (mg·h)/L,半衰期为 (10.64 ± 2.53) h;多剂给药 10d 达到稳态血药浓度的时间为 2d,血药峰浓度为 (1.84 ± 1.14) mg/L,平均达峰时间为 2.0h,24h 内药时曲线下面积为 (8.4 ± 2.59) (mg·h)/L,半衰期为 (13.4 ± 3.5) h。

表 13 健康受试者口服泰利霉素后主要药代动力学参数^[20]

参数	单剂口服 800mg 数值	多剂给药数值
平均血药峰浓度	(1.99 ± 0.84) mg/L	(1.84 ± 1.14) mg/L
平均达峰时间	1.0h	2.0h
24h 内药时曲线下面积	(7.25 ± 2.33) (mg·h)/L	(8.4 ± 2.59) (mg·h)/L
半衰期	(10.64 ± 2.53) h	(13.4 ± 3.5) h

泰利霉素在临床实验中的耐受性表现均良好^[21],其最常见的不良反应和发生率依次为腹泻(8.3%~23.9%)、恶心(2.9%~11.7%)、头晕(1.3%~7.4%)、头痛(4.1%~6.6%)。

总之,由于肠球菌属细菌为医院重要的条件致病菌,并极易获得耐药性,因此制订合理的抗生素给药方案,合理使用抗生素,采取有效措施控制肠球菌属耐药性的发展以及开发更加有效的抗生素已成为广大医药工作者面前的一项重大课题。

参考文献

- [1] Tenover FC, Tokars J, Swenson J, et al. Ability of clinical laboratories to detect antimicrobial agent-resistant enterococci. *Clin Microbiol*, 1993, 31: 1695.
- [2] 胡发明. 医院内耐抗生素微生物的预防与控制对策. 国外医学医院管理分册, 1998, 15: 49
- [3] 美国微生物学会会议摘要. 国外医学微生物分册, 2001, 24(1): 40
- [4] 瞿介明, 龚伟, 周香妹等. 肠球菌耐药性监测. 中华医院感染学杂志, 2000, 10(5): 327 ~ 329

- [5] David E. Perlada, A. George smulian, Melanie T. Cushion. Molecular eridemiology and antibiotic susceptibility of Enterococci in Cincinnati, Ohio: a prospective citywide survey. *Journal of clinical microbiology*, 1997, 35(9): 2342 ~ 2347
- [6] Appelbaum PC. Antimicrobiol resistance in streptococcus pneumoniae: an overview. *Clin Infect Dis*, 1992, 15: 77 ~ 83
- [7] 戴自英. 多重耐药菌感染在临床上的重要意义. 中华传染病杂志, 1999, 78: 77 ~ 78
- [8] 袁哲. 对万古霉素耐药肠球菌研究进展. 国外医学流行病学传染病学分册, 1998, 25: 122
- [9] 林东方, 吴缙, 张翼元. 肠球菌感染的临床调查. 中国抗感染化疗杂志, 2001, 1(2): 83 ~ 86
- [10] Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(10): 2132 ~ 2136
- [11] Diekema DI, Jones RN Oxazolidinones. *Drugs*, 2000, 59(1): 7 ~ 16
- [12] Jones RN, Jonson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectrua of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxalidinoner. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(3): 720 ~ 726
- [13] Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs*, 2000, 59(4): 815 ~ 827
- [14] Barriere JC, Berthaud N, et al. Recent developments in streptogramin research. *Cuss pharm Des*, 1998, 4: 155 ~ 180
- [15] Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-Dalfopristin. *Drugs*, 1996, 52: 406 ~ 415
- [16] Bompert F, Dorr MB, Bekele T et al. Overview of the safety and tolerability of Quinupristin/Dalfopristin (Synercid) in the global development programme. 4th International conference on the macrolides azalides streptogramins and ketolides (ICMASK), Barcelona Spain, 1998: 100
- [17] Boarett M, Canepari P. Purification of daptomycin binding proteins (DPBS) from the membrane of *Enterococcus hirae*. *New Microbiol*, 2000, 23: 305~317
- [18] Canepari P, Boarett M. Lipoteichoic acid as a target for antimicrobial action. *Microb Drug Resist*, 1996, 2: 85~89.
- [19] Akins RL, Rybak MJ. In vitro activities of daptomycin arbekacin vancomycin and gentamicin alone and/or in combination against glycopeptide intermediate-resistant ataphylococcus aureus in an infection model. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44: 1925~1929
- [20] Dever Lise L et al. *Expert Opin Invest Druge*, 2001: 10(2): 353
- [21] 杜蕾, 马培奇. 新颖酮内酯类抗生素特利霉素. 中国制药信息, 2001; 17(7): 26~30

关于举办抗真菌药物新进展 学习班的通知

为贯彻落实《北京市卫生专业技术人员继续教育实施细则》,提高临床专业人员的业务水平,北京药学会定于 2003 年 1 月举办“抗真菌药物新进展”学习班,学习班将聘请著名抗生素专家、教授授课,欢迎广大医师、药师和护师参加。

北京药学会