

新型抗菌药物类型及临床应用研究进展

庄晨曦

(红河卫生职业学院药学院, 云南 红河 661100)

【摘要】 抗菌药物是临床治疗药物重要组成部分, 同时也是各国药物研发的重点。近年来, 细菌耐药问题日趋严重, 新型抗菌药物不断涌现, 本文对新型抗菌药物类型及临床使用情况做一综述, 以期为临床应用及药理学教学提供参考。

【关键词】 新型抗菌药物; 临床应用

近年来, 细菌耐药问题日趋严峻, 相关研究表明, 截止至 2050 年, 全球预计有 1000 万人死于细菌耐药^[1]。随着全球抗菌药物需求量的不断增加, 各国争相研制新型抗菌药物, 市面上新型抗菌药物不断涌现。根据作用机制不同, 新型抗菌药物主要分为新型 β 内酰胺酶抑制剂类药物、新型喹诺酮类药物、新型糖肽类抗菌药物、新型头孢菌素类以及唑烷酮类等类型。

一、新型 β 内酰胺酶抑制剂类药物

新型 β 内酰胺酶抑制剂的研发源于碳青霉烯类耐药菌的流行, 碳青霉烯类耐药菌的多重耐药性, 对于人类来说一个重大的威胁。 β 内酰胺类药物联合 β 内酰胺酶抑制剂使用可以发挥更加高效的抑菌作用。目前已有数个复方产品上市, 包括头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam)、亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦 (imipenem/cilastatin/relebactam)、美罗培南/法硼巴 (meropenem/vaborbactam) 和头孢洛扎/他唑巴坦 (ceftolozane/tazobactam)^[2]。阿维巴坦作为目前最有应用前景的 β 内酰胺酶抑制剂, 不易被水解, 具有更加广谱的 β 内酰胺酶抑制作用, 其本身不具备抗菌活性, 但能使头孢他啶对多种肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌的活性恢复, 极大扩展了头孢他啶对 MDR 革兰阴性菌的抗菌谱, 但对不动杆菌属仍无活性^[3]。2022 年美国传染病

学会发布的抗生素耐药革兰阴性菌感染治疗指南中确定, 头孢他啶/阿维巴坦可作为首选方案用于如难治性铜绿假单胞菌引起的感染等^[4]。

二、新型喹诺酮类药物

新型喹诺酮类药物主要包括奈诺沙星 (nemonoxacin) 和西他沙星 (sitafloxacin)。奈诺沙星是非氟喹诺酮类药物, 可选择性抑制细菌 DNA 拓扑异构酶。其口服制剂于 2016 年在国内批准上市, 临床上用于治疗奈诺沙星敏感的由肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯菌以及肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌所致的轻、中度成人 (≥ 18 岁) CAP^[5]。西他沙星属于 N-1-氟环丙基喹诺酮类广谱抗菌药, 可对 DNA 拓扑异构酶 II 产生抑制作用, 在临床上主要用于治疗呼吸道感染、尿路感染、耳鼻咽喉科感染、牙科感染、妇科感染等^[6]。

三、新型糖肽类抗菌药物

抗菌肽是存在于生物体中的一类肽类化合物, 可破坏入侵的微生物, 显示广谱抗菌活性^[7]。万古霉素、托大霉素、多黏菌素 B 等是临床上常用的抗菌肽类药物, 万古霉素抗菌作用强大, 能对革兰阳性菌有强大的抑菌活力, 用于治疗严重的细菌感染^[8]。新型糖肽类抗菌药物是万古霉素和替考拉宁的衍生物, 全球上市的

药物主要为特拉万星 (telavancin) 和达巴万星 (dalbavancin)^[2]。特拉万星于 2009 年上市, 具有快速杀菌作用, 抗菌活性谱与万古霉素相似。其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 表现出更强的体外活性^[9]。达巴万星由辉瑞公司开发上市, 商品名为 Dalvance, 2014 年 5 月获 FDA 批准用于治疗由革兰阳性菌 (包括 MRSA) 导致的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染, 且是唯一由 FDA 批准用于急性细菌性皮肤和皮肤结构感染治疗的双剂量方案的静脉注射液^[10]。

四、新型头孢菌素类药物

新型头孢菌素类药物指的是第五代头孢菌素类, 目前上市的包括头孢比罗 (ceftobiprole) 和头孢地尔 (cefiderocol)。头孢比罗 (ceftobiprole) 是第五代静脉注射用广谱头孢菌素, 具有抗革兰阳性病原体 (包括甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、对利奈唑胺或万古霉素敏感性降低的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 以及耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌等) 以及抗革兰阴性病原体 (包括部分铜绿假单胞菌和不产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌) 的作用^[11]。头孢比罗于 2013 年在欧盟获批, 它是第一个在欧盟批准用于治疗 CAP 和 HAP (排除呼吸机相关性肺炎) 的头孢菌素单药^[12]。头孢地尔是一类新型铁载体头孢菌素, 可与铁结合, 对耐碳青霉烯类抗生素的革兰阴性菌具有抗菌活性。头孢地尔于 2019 年 11 月在美国被 FDA 批准用于治疗选择有限或无其他治疗方案的 18 岁以上复杂尿路感染患者; 于 2020 年 4 月在欧洲被批准用于治疗需氧革兰阴性菌感染^[13]。

五、唑烷酮类药物

康泰唑胺是唑烷酮类的代表性药物, 于 2016 年获国家药品监督管理局 (NMPA) 批准上市, 是我国具有自主知识产权和全新分子实体的 1 类新药^[2]。其适应症为复杂性皮肤软组织感染 (CSSTI) 和急性细菌性皮肤及皮肤组织感染 (ABSSSI),

由于能够在保持抗菌活性的同时, 有效降低单胺氧化酶和骨髓抑制的不良反应^[14], 其应用前景广阔。

六、四环素类抗生素

四环素类药物通过作用于细菌核糖体 30S 亚基阻断蛋白合成起到抗菌作用, 其在临床上的应用历史已超过 70 年^[15]。四环素、金霉素、土霉素等天然四环素在临床上已较少应用, 通过对其进行广泛的结构修饰, 诞生了第二代半合成四环素类包括米诺环素和多西环素。半合成四环素类药物其抗菌效果 (抗菌谱、抗菌强度) 优于天然四环素, 然而长期广泛的应用, 细菌对米诺环素产生了耐药性^[16]。四环素类抗菌药物全合成成为解决这一问题的有效途径。

替加环素是新型甘氨酸四环素类抗生素, 是第三代四环素的代表性药物, 于 2008 年由美国 FDA 批准上市^[16]。对多种革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌, 如流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌等抗菌活性非常突出^[17], 且对肺炎支原体具有较好的抗菌效应^[18]。

依拉环素是继替加环素后, 又一全合成的含氟四环素衍生物, 于 2018 年 8 月由美国 FDA 批准上市^[19], 研究表明, 依拉环素对大部分革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌表现出了抗菌活性^[20], 其可用于治疗多重耐药菌的感染, 主要包括复杂性腹腔内感染和复杂性尿路感染^{[15][21]}。

七、结语

抗生素的发现, 显著延长了人类的寿命, 是人类医学史上的重大突破, 为人类健康作出了巨大贡献。人类与细菌的斗争还将持续, 不断研发出效果更优、毒性更低及适合大量生产的抗菌药是解决细菌耐药困境的有效方法。

参考文献:

- [1] Kaier K, Wilson C, Chalkley M, Davey PG, Suetens C, Grundmann H, de Kraker M, Schumacher M, Wolkewitz M, Frank U. Health and economic

impacts of antibiotic resistance in European hospitals--outlook on the BURDEN project [J]. Infection, 2008, 36(5): 492-494.

[2] 斯日古楞, 刘欢欢, 乌日汗, 乌丹, 杨宏昕, 史录文. 新型抗菌药物及其治疗方式的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2022, 43(09): 1078-1086.

[3] 甄思思, 冯四洲. 头孢他啶-阿维巴坦在耐药菌感染中的临床应用研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(06): 752-758.

[4] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections [J]. Clin Infect Dis, 2023.

[5] 郝敏, 秦晓华. 无氟喹诺酮类抗菌新药——奈诺沙星 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(06): 663-671.

[6] 李雪, 游雪甫, 杨信怡. 西他沙星药理研究与临床应用新进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(12): 893-900.

[7] Moravej H, Moravej Z, Yazdanparast M, Heiat M, Mirhosseini A, Moosazadeh Moghaddam M, Mirnejad R. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and Their Resistance Mechanisms in Bacteria [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24(6): 747-767.

[8] Browne K, Chakraborty S, Chen R, Willcox MD, Black DS, Walsh WR, Kumar N. A New Era of Antibiotics: The Clinical Potential of Antimicrobial Peptides [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19).

[9] 董朕, 陈晨, 李冰, 周绪正, 张继瑜. 糖肽类抗生素的研究进展 [J]. 畜牧兽医学报, 2020, 51(07): 1488-1498.

[10] 铁远, 刘蕾. 新型脂糖肽类抗生素达巴万星、奥利万星和特拉万星的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(22): 2542-2549.

[11] 张建平, 牛慧, 张典, 谢建军, 杜瑞琴, 谢忻娜, 李全民. 头孢比罗的抗菌活性及治疗医院获得性肺炎的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023,

42 (09) .

[12] Liapikou A, Cillóniz C, Torres A. Ceftobiprole for the treatment of pneumonia: a European perspective [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 4565-4572.

[13] 柯唯心, 吕媛. 新型铁载体头孢菌素——头孢地尔 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(01): 102-108.

[14] 胡宇华, 赵欣彤, 李天磊, 吴松, 张文轩. 噁唑烷酮类抗菌药物研究进展 [J]. 药科学报, 2022, 57(11): 3276-3291.

[15] 郭宗儒. 全合成研发的依拉环素 [J]. 药科学报, 2022, 57(12): 3695-3698.

[16] 郭宗儒. 替加环素和依拉环素等四环素类药物的研制 [J/OL]. 药科学报: 1-10 [2023-08-08 15:01].

[17] 嵇金如, 沈萍, 魏泽庆, 陈艳艳, 应超群, 李兰娟, 肖永红. 国产和进口替加环素体外抗菌活性比较 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(04): 330-334.

[18] 冯羽中, 苑鑫, 童贻刚, 牛文凯, 胡璇, 李璞媛, 刘慧莹, 柏长青. 替加环素对肺炎支原体的体外抗菌活性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1580-1582.

[19] Zhanel G G, Cheung D, Adam H, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent [J]. Drugs, 2016, 76(5): 567-588.

[20] Hawser S, Kothari N, Monti F, et al. In vitro activity of eravacycline and comparators against gram-negative and gram-positive bacterial isolates collected from patients globally between 2017 and 2020 [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 33: 304-320.

[21] Felice VG, Efimova E, Izmailyan S, et al. Efficacy and tolerability of eravacycline in bacterial patients with complicated intra-abdominal infection: a pooled analysis from the IGNITE1 and IGNITE4 studies [J]. Surg Infect, 2021, 22(5): 556-561.