·综 述·

新型抗菌药物及其治疗方式的研究进展

斯日古楞[1]，刘欢欢[1,2]，乌日汗[1]，乌 丹[1]，杨宏昕[1*]，史录文[3*]
（1. 内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017；2. 包头医学院研究生院，内蒙古包头 014060；
3. 北京大学药学院，北京 100191）

摘要：细菌耐药性是21世纪全球关注的热点之一。目前，全球每年至少有70万人因耐药性细菌所致疾病死亡，耐药性问题已带来了巨大的经济和健康负担。近年来，为延缓细菌耐药进程，各国政府引导和推动科学界和学术界共同努力，目前已有多种在研或已上市的新型抗菌药物。该文简要综述了近年来国际上已上市和处于III期临床研究的耐药菌感染治疗药物，及新型非传统抗菌药物替代品，并重点介绍了相关药理学、临床研究和安全性等，以期为相关研究与临床应用提供一定参考。

关键词：新型抗菌药物；抗菌治疗；细菌耐药
中图分类号：R978.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)09-1078-09
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.002

Research progress on new antimicrobial agents and treatment methods

Siriguleng[1], LIU Huanhuan[1,2], Wurihan[1], Wudan[1], YANG Hongxin[1*], SHI Luwen[3*]
(*1. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China;
2. Department of Pharmacy, Baotou Medical College, Baotou 014060, Inner Mongolia Autonomous Region, China;
3. Peking University School of Pharmaceutical Sciences, Beijing 100191, China*)

Abstract: Bacterial drug resistance is one of the hot spots in the 21st century. At least 700 000 people die from drug-resistant bacteria causing diseases every year, and drug resistance has created a huge economic and health burden. In recent years, in order to delay the process of bacterial drug resistance, under the guidance and promotion of government policies, the scientific community and the academic community have made joint efforts. At present, a variety of new antimicrobial agents have been developed in different stages of research or have been marketed. This present article briefly reviewed the drugs that had been marketed and are in phase Ⅲ clinical studies in recent years, and mainly used for the treatment of drug-resistant bacterial infections and new non-traditional antimicrobial agent substitutes. In order to provide reference for related research and clinical application, the relevant pharmacology, clinical studies and safety of the drug were introduced.

Key words: new antimicrobial agent; antibacterial treatment; bacterial resistance

当前，感染性疾病的细菌耐药问题形势严峻，2017年世界卫生组织首次发布了12种致命的耐药细菌清单[1]。截至2050年，全球将有1 000万人死于细菌耐药，其中亚洲地区超过473万人，且全球耐药造成的累计成本将达到100万亿美元，由此带来的全球人口减少将使得全球经济产出降低3.5%，相应经济损失约为100万亿美元[2]。我国细菌耐药形势异常严峻，多重耐药菌的种类和数量仍在迅速增加，多重耐药菌引起的院内感染导致患者病死率显著增加，同时医疗费用急剧上升，耐药菌感染患者的治疗费用较敏感者高3倍以上，住院总费用高3.75倍，每年因耐药菌感染所致的损失为数百亿元，相

收稿日期：2022-05-23
作者简介：斯日古楞，副主任药师，研究方向：临床药学。
通信作者：杨宏昕，主任药师，研究方向：医院药学。
史录文，教授，博士生导师，研究方向：医药法律与政策。
基金项目：内蒙古自治区人民医院基金项目(201701)

关病死人数约 50 万。随着临床抗感染治疗药物需求的增加，各国政府增加了对新型抗菌药物的研发激励政策，新型抗菌药物及替代产品接连上市。本文综述了近年来国际上已上市和处于Ⅲ期临床研究的耐药菌感染治疗药物，及新型非传统抗菌药物替代品，重点介绍了相关药理学、临床研究和安全性等，以期为相关研究与临床应用提供一定参考。

1 新型 β- 内酰胺酶抑制剂复方制剂

随着碳青霉烯类耐药菌的流行，具有抑制碳青霉烯酶活性的新型 β- 内酰胺酶抑制剂成为抗菌药物研发的热点，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 / 法硼巴坦（meropenem/vaborbactam）和头孢洛扎 / 他唑巴坦（ceftolozane/tazobactam）。表 1 呈现了 4 种新型 β- 内酰胺酶抑制剂复方制剂主要抑制酶型［包括 CTX-M 型超广谱 β- 内酰胺酶（extended-spectrum β-lactamase，ESBL），头孢菌素酶（Amp cephalosporinase，AmpC），肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase，KPC），OXA-48 酶（oxacillinase-48-type carbapenemases）］及药代动力学 / 药效学（pharmacokinetic/pharmacodynamic，PK/PD）指数，主要是药物浓度保持高于阈浓度（c_T）的时间占该药间隔期的百分比（%T ＞ c_T），药物浓度 - 时间曲线下面积（area under the concentration-time curve，AUC）与最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）比值（fAUC$_{24\,h}$/MIC）。

1.1 头孢他啶 / 阿维巴坦

头孢他啶 / 阿维巴坦是头孢他啶与阿维巴坦（4 ∶ 1）组成的复方制剂，2015 年被美国食品和药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗由革兰阴性菌引起的复杂性腹腔感染（complicated intra-abdominal infection，cIAI）［需联合甲硝唑（metronidazole）］和复杂性尿路感染（complicated urinary tract infection，cUTI）。阿维巴坦属于二氮杂双环辛酮化合物，与传统的 β- 内酰胺酶抑制剂不同，其不属于 β- 内酰胺化合物。阿维巴坦对 Ambler 分子分类为 A 类酶（如 ESBL、KPC）、C 类酶（如 AmpC）和某些 D 类酶（OXA-48）具有广泛抑制作用，而 B 类碳青霉烯酶的活性位点上含有金属离子，又称为金属酶，阿维巴坦对属于 B 类金属酶的耐碳青霉烯酶无效。因此，头孢他啶 / 阿维巴坦对产金属酶耐碳青霉烯革兰阴性菌无效。阿维巴坦本身不具有抗菌活性，但可增强头孢他啶对产 β- 内酰胺酶肠杆菌科细菌的抗菌活性，阿维巴坦大幅降低头孢他啶对产 β- 内酰胺酶肠杆菌科细菌的 MIC，如对产 KPC 菌株 MIC 降低了 32 ～ 8 192 倍，

表 1 酶抑制剂复合制剂的 PK/PD 指数及其靶值

Table 1 PK/PD indexes and target values of compound agents of enzyme inhibitors

酶抑制剂复合制剂	主要抑制酶型	细菌及接种量/cfu·ml^{-1}	PK/PD指数（酶抑制剂）	杀菌靶值/%
头孢他啶/阿维巴坦	CTX-M AmpC KPC OXA-48	铜绿假单胞菌/10^6	%T＞c_T（1 mg/L）	60～70
亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦	CTX-M AmpC KPC	肺炎克雷伯菌/阴沟肠杆菌/大肠埃希菌/10^8	fAUC$_{24\,h}$/MIC	≥40
美罗培南/法硼巴坦	CTX-M AmpC KPC	铜绿假单胞菌/肺炎克雷伯菌/10^6	fAUC$_{24\,h}$/MIC	≥40
头孢洛扎/他唑巴坦	CTX-M AmpC	肺炎克雷伯菌/大肠埃希菌/10^6	%T＞c_T（1 mg/L）	60～70

产 A 类 ESBL 菌株 MIC 降低了 4 ～ 1 024 倍[3]。同时，阿维巴坦与其他 β- 内酰胺酶抑制剂相比，抑酶作用显著增强，所需抑酶浓度更低，抑酶作用更强，阿维巴坦抑制 1 个 β- 内酰胺酶分子仅需 1 ～ 5 个阿维巴坦分子，他唑巴坦和克拉维酸则需要 55 ～ 214 个分子。阿维巴坦比其他 β- 内酰胺酶抑制剂效价高 10 ～ 100 倍，阿维巴坦对于碳青霉烯酶 KPC-2 和 C 类酶的抑制作用显著优于其他酶抑制剂[4]。头孢他啶为时间依赖性抗生素，非危重感染患者中，游离药物的 %T ＞ MIC（f%T ＞ MIC）为 20% 时对敏感菌有抑菌效应，f%T ＞ MIC 为 40% 时可对敏感菌表现出最大杀菌效应。阿维巴坦的 PK/PD 参数游离药物的 %T ＞ c_T（f%T ＞ c_T）与头孢他啶类似[4]。一项关于头孢他啶 / 阿维巴坦非劣效性临床研究显示，接受治疗的患者 28 d 全因死亡率为 9.6%，而接受美罗培南治疗的患者 28 d 全因死亡率为 8.3%，两者临床治愈率分别为 68.8% 和 73.0%。一项多中心随机非劣效性临床研究评估了 879 例头孢他啶耐药革兰阴性菌医院获得性肺炎（hospital-acquired pneumonia，HAP）/ 呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）成人患者中头孢他啶 / 阿维巴坦的安全性和耐受性，静脉注射头孢他啶 / 阿维巴坦 2 h（每 8 h 2 000 mg/500 mg）与静脉注射美罗培南 30 min（每 8 h 1 000 mg），两组患者 28 d 全因死亡率分别为 8.2%、8.5%。以上研究结果说明头孢他啶 / 阿维巴坦在临床有效性和安全性上与美罗培南相当。在中、重度肾功能损伤患者中，头孢他啶 / 阿维巴坦在治疗结束和治愈实验访视时的临床治愈率分别为 85.7% 和 71.4%，与有或无肾损害的患者相似。基于Ⅲ期临床研究结果，头孢他啶 / 阿维巴坦治疗包括院内获得感染、VAP、cIAI、UTI 等不同部位感染，抗菌达标率均能达到 98% 以上[5]。头孢他啶 / 阿维巴坦引起的不良事件多为轻、中度，最常见的为消化系统不良反应，如腹泻、便秘和消化不良等。

1.2 亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦

亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦由默克公司开发，2019 年 7 月美国 FDA 批准亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦复方制剂（500 mg/500 mg/250 mg）用于治疗多重耐药尤其是选择有限的或无替代药物的革兰阴性菌引起的 cUTI、cIAI 以及 VAP。研究表明，瑞来巴坦对金属 β- 内酰胺酶无活性，对 A 类和 C 类碳青霉烯酶具有活性。

瑞来巴坦与亚胺培南体内代谢过程相似。单次给药后瑞来巴坦半衰期（half-life time，$t_{1/2}$）为 1.4 ～ 1.6 h，亚胺培南 $t_{1/2}$ 为 1.0 ～ 1.2 h。瑞来巴坦在肺上皮衬液中总 $AUC_{0\text{-}t}$ 为 22.25 μmol/L h，血清中 $AUC_{0\text{-}t}$ 为 64.86 μmol/L h（肺上皮衬液 $AUC_{0\text{-}t}$ 是血清 $AUC_{0\text{-}t}$ 的 34.3%）[6]。瑞来巴坦可增强亚胺培南活性，使耐碳青霉烯铜绿假单胞菌和肠杆菌的敏感性恢复，并降低亚胺培南敏感分离株的 MIC，从 1 μg/ml 提高到 0.5 μg/ml 的菌株比例从 76% 提高至 98%[7]。

根据Ⅲ期临床数据，治疗感染多种病原体及单一病原体的 HAP/VAP 患者接受亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦，28 d 死亡率分别为 22% 和 17%，临床有效率分别为 57% 和 62%。一项Ⅲ期临床研究比较了亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦与黏菌素联合亚胺培南 / 西司他丁治疗亚胺培南耐药菌感染的有效性和安全性，结果显示两组患者微生物总有效率分别为 71.4% 和 70%，28 d 总有效率和全因死亡率分别为 71.4% *vs* 40%、9.5% *vs* 30%[8]。安全性方面，一项随机、双盲 II 期临床研究显示，亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦治疗 cIAI 患者，最常见的不良反应是恶心、腹泻和呕吐。

1.3 美罗培南 / 法硼巴坦

美罗培南 / 法硼巴坦由 Melinta Therapeutics 公司开发，用于治疗药物选择有限的革兰阴性菌严重感染的住院患者。法硼巴坦是 Rempex 公司设计的一种含硼基的新型 Ambler A 类和 C 类 β- 内酰胺酶抑制剂，用于治疗产 KPC 酶肺炎克雷伯菌感染。美国 FDA 于 2017 年批准了该药用于治疗 cUTI，其中主要包括由耐碳青霉烯大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和

阴沟肠杆菌复合体引起的肾盂肾炎（pyelonephritis）等[9]。全球其他国家正在进行革兰阴性菌感染导致的菌血症（bacteriemia）、肺炎、cUTI、肾盂肾炎等的临床研究。法硼巴坦的主要 PK/PD 指数为 $fAUC_{24\,h}$/MIC（MIC 为联合 8 mg/L 法硼巴坦时美罗培南的 MIC 值）。

美罗培南 / 法硼巴坦的两个Ⅲ期临床研究结果表明，美罗培南 / 法硼巴坦与最佳治疗方案（包括多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷、替加环素单药或联合治疗及头孢他啶 / 阿维巴坦单药）治疗碳青霉烯类肠杆菌感染死亡率分别为 25%、44%[9]。在 cUTI/ 急性肾盂肾炎（acute pyelonephritis，AP）患者中，治疗组总有效率为 72.7%，最佳治疗方案组为 50%。然而由碳青霉烯类耐药肠杆菌引起的严重感染患者的实验结果显示，与最佳治疗方案组相比，美罗培南 / 法硼巴坦临床治愈率更高（64.3% *vs* 33.3%），在免疫功能低下的患者人群中也得到相似结果[10]。美罗培南 / 法硼巴坦与哌拉西林 / 他唑巴坦治疗成人 cUTI 的有效性和安全性研究显示，两组总有效率分别为 98.4%、94.0%，微生物清除率（clearance，CL）分别为 66.3%、60.4%。无论在 AP、慢性 UTI 以及慢性 cUTI 患者中，美罗培南 / 法硼巴坦组的总有效率均高于哌拉西林 / 他唑巴坦组[11]。

美罗培南 / 法硼巴坦最常见的不良反应是腹泻、贫血和低钾血症。与最佳疗法相比，美罗培南 / 法硼巴坦的不良反应和肾毒性较少，安全性与哌拉西林 / 他唑巴坦相当。

1.4 头孢洛扎 / 他唑巴坦

头孢洛扎 / 他唑巴坦是默克公司开发的静脉注射复方制剂（2 ∶ 1），用于一线治疗医院获得性革兰阴性菌感染，在 2015 年由美国 FDA 批准上市，用于治疗包括由多重耐药铜绿假单胞菌、奇异变形杆菌和肠杆菌科细菌（如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌）引起的感染。头孢洛扎 / 他唑巴坦的Ⅲ期临床研究结果表明，头孢洛扎 / 他唑巴坦联合甲硝唑和美罗培南的临床治愈率分别为 80.0% 和 95.2%，在治愈测试时分别为 80.0% 和 100%，在头孢洛扎 / 他唑巴坦联合甲硝唑的 14 例失败案例中有 6 例为终点失败的不确定反应。在临床可评价人群中，治疗结束时，头孢洛扎 / 他唑巴坦联合甲硝唑和单用甲硝唑的临床治愈率分别为 89.8% 和 100%，在治愈实验时，临床治愈率分别为 89.7% 和 100%[12]。

VAP 患者的Ⅲ期临床研究结果表明，使用头孢洛扎 / 他唑巴坦和美罗培南的微生物 CL 分别为 79.3% 和 55.3%。对于产 ESBL 肠杆菌科，使用头孢洛扎 / 他唑巴坦和美罗培南的 CL 分别为 66.7% 和 69.2%。28 d 全因死亡率分别为 24.0% 和 25.3%。在 385 例 VAP 患者中，头孢洛扎 / 他唑巴坦组相较美罗培南组的重症监护室时间分别为（16.5 d *vs* 18.1 d）和机械通气持续时间（15.1 d *vs* 16.8 d）均较短[13]。头孢洛扎 / 他唑巴坦对其他抗菌药物［阿米卡星（amikacin）、美罗培南、左氧氟沙星（levofloxacin）和替加环素（tigecycline）］具有相加作用。头孢洛扎 / 他唑巴坦和美罗培南 28 d 全因死亡率分别为 24.0% 和 25.3%，两组的临床治愈率分别为 54.4% 和 53.3%[14]。在 7 例接受头孢洛扎 / 他唑巴坦治疗的合并 cUTI 和 cIAI 的新生儿Ⅰ期临床研究 PK 模型中，6 例患儿达到 PK/PD 疗效目标。随机、双盲Ⅲ期临床研究结果表明，头孢洛扎 / 他唑巴坦最常见的不良反应是头痛、便秘、高血压、恶心和腹泻[15]。

2 新型糖肽类抗菌药物

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）。

2.1 特拉万星

特拉万星是由 Theravance Biopharma 公司开发的糖肽类抗菌药物，对各种阳性球菌和艰难梭菌具有抗菌活性，且抗菌作用较万古霉素强，对 *VanB*、*VanC* 型耐药肠球菌也具有抗菌作用，体外对万古霉素中介金黄色葡萄球菌（vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*，VISA）、万古霉素耐药金黄色葡萄球菌（vancomycin-resistant *Staphylococcus*

aureus，VRSA）也具有抗菌作用。2013 年 6 月，美国 FDA 批准特拉万星用于治疗成人患者复杂皮肤和皮肤结构感染及 HAP。

体外实验研究结果显示，特拉万星除通过与五肽肽聚糖前体的 D-Ala-D-Ala 末端结合而抑制细胞壁肽聚糖的交联，达到抑制细胞壁的合成，发挥抗菌作用外，还会引起革兰阳性菌的细胞膜去极化，破坏膜电位并改变细胞膜通透性，从而达到杀菌效果[16]。

在健康男性受试者中，特拉万星的 PK 大致呈线性，其 $t_{1/2}$ 和稳态表观分布容积（volume of distribution at steady state，Vdss）分别为 9 h 和 0.1 L/kg[17]，肾脏排泄是其主要代谢途径，7.5 mg/kg 和 15 mg/kg 剂量的 24 h 尿总回收率分别为 69% ～ 73% 和 73% ～ 82%。与万古霉素、达托霉素、替考拉宁等抗菌药物相比，特拉万星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，对 MRSA 的 MIC 比达托霉素低 8 倍，比万古霉素和利奈唑胺（linezolid）低 16 ～ 32 倍，而且特拉万星对万古霉素中介或耐药的肠球菌也具有良好抑菌活性。

在金黄色葡萄球菌菌血症患者的回顾性研究中，79.4% 患者在治疗结束时，使用特拉万星治疗后好转或完全治愈。一项多中心、双盲临床研究结果显示，特拉万星和万古霉素治疗皮肤和软组织感染（skin and soft tissue infection，SSTI）患者的治愈率分别为 90.6%、86.4%。

一项Ⅲ期临床研究结果显示，特拉万星和万古霉素对 HAP 的治愈率为 85.4% 和 74.3%，特拉万星在 65 岁的患者中，急性生理学和慢性健康评估评分为 20 分，优于万古霉素。脊髓炎（myelitis）患者使用特拉万星治疗 3 个月后，治愈或病情改善率达 91.3%。

2.2 达巴万星

达巴万星是第二代半合成的糖肽类抗生素，杀菌机制为与肽聚糖链 C- 末端的 D- 丙氨酰 -D- 丙氨酸结合，抑制细菌细胞壁的生物合成。该产品由辉瑞公司开发，于 2014 年 7 月由美国 FDA 批准上市。达巴万星对 MRSA、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*，MSSA）、凝固酶阴性葡萄球菌（coagulase negative *Staphylococcus*，CNS）、链球菌（*Streptococcus*）等具有抗菌活性，对流感嗜血杆菌（*Haemophilus influenzae*）和革兰阴性菌无抗菌活性[18]。体外敏感实验显示，达巴万星对 MRSA 和 MSSA 的杀菌活性是万古霉素和替考拉宁的 16 ～ 64 倍，对链球菌的杀菌活性是万古霉素的 16 ～ 32 倍，是替考拉宁的 2 ～ 8 倍[19]。

达巴万星符合线性 PK 特点。受试者接受达巴万星 1 000 mg 静脉滴注后，药峰浓度（peak concentration，c_{max}）为 301 mg/L，Vdss 为 11.5 L，肾脏清除率为 0.043 1 L/h，$t_{1/2}$ 为 257 h。因肾脏并非达巴万星唯一的消除途径，故肾损害患者可不需要调整达巴万星的用药剂量[20]。另，因中、重度肝功能损害患者的 AUC 值比肝功能正常者降低了 30%，故对于肝损害患者可不调整达巴万星的用药剂量。

一项Ⅲ期临床研究中，达巴万星分别与利奈唑胺、头孢唑林和万古霉素在复杂性 SSTI、非复杂性 SSTI 和 MRSA 引起的 SSTI 患者人群中进行非劣效实验，结果显示，有效率分别为 88.9% *vs* 91.2%、89.1% *vs* 89.1% 和 86.7% *vs* 86.7%。一项治疗社区获得性 MRSA 引起的复杂性 SSTI Ⅲ期临床研究结果显示，达巴万星和利奈唑胺的有效率分别为 94% 和 100%。安全性方面，达巴万星与利奈唑胺类似，其主要不良反应是口腔念珠菌病（oral candidiasis）、恶心、头痛、呕吐、腹泻、便秘、发热。

3 唑烷酮类——康替唑胺

目前，唑烷酮类抗菌药物研发热度较高，除利奈唑胺外，康泰唑胺（contezolid）是我国具有自主知识产权和全新分子实体的 1 类新药。

2021 年 6 月，国家药品监督管理局优先审批了上海盟科药业的康替唑胺，用于治疗对康替唑胺敏

感的金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌或无乳链球菌引起的复杂性 SSTI。康替唑胺为噁唑烷酮类抗菌药物，抑菌机制为抑制细菌蛋白质合成过程中所必需的功能性 70S 起始复合体的形成 [21]。

我国健康人群 PK 研究表明，口服 800 mg 康替唑胺后 c_{max} 为 26.5 mg/L，表观分布容积 24.5 L，口服给药后 2.5 h 达到 c_{max}，本药物受饮食情况影响十分显著，在高脂饮食情况下，生物利用度可达到 100%，血浆蛋白结合率为 90%，药物原型经尿液排泄＜ 5%。康泰唑胺对金黄色葡萄球菌、CNS、肠球菌、链球菌等多种阳性菌的 MIC_{50} 为 0.25 ～ 1 mg/L，MIC_{90} 为 0.5 ～ 1 mg/L，对 MRSA 和万古霉素耐药肠球菌的 $MIC_{50/90}$ 不高于 1 mg/L，体外抗菌活性略优于利奈唑胺。体外研究表明，随着 MSSA 和 MRSA 连续传代诱导，康替唑胺比利奈唑胺更难产生耐药 [22]。康替唑胺与治疗反应最佳相关的药效学参数是 $AUC_{0\rightarrow 24\,h}$/MIC，其群体 PK 研究结果显示，当 MRSA 对其 MIC ＝ 2 和 4 mg/L，杀菌达标率可达 90% 以上。以利奈唑胺为对照的头对头临床研究显示，本品疗效非劣于利奈唑胺，治愈率分别为 93.0% 和 93.4%，治疗结束时，在外周血白细胞计数下降的发生率方面，利奈唑胺组为 3.4%，康替唑胺组为 0.3%。

4 新型喹诺酮类药物

临床上将 20 世纪 90 年代以后上市的喹诺酮类称为“第四代喹诺酮”，新型喹诺酮与前代喹诺酮药物在结构、代谢特征和覆盖菌种上有一定区别。

4.1 奈诺沙星（nemonoxacin）

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。对革兰阳性菌和革兰阴性菌以及非典型病原体具有广泛活性，包括 MRSA 和万古霉素耐药肠球菌。2020 年 10 月，奈诺沙星注射液在中国台湾上市。2016 年 6 月，国家药品监督管理局批准奈诺沙星注射液用于治疗 HAP。奈诺沙星对革兰阴性菌的抗菌活性与左氧氟沙星相似，体外对肺炎链球菌、MSSA、MRSA、甲氧西林敏感的表皮葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和粪肠球菌等革兰阳性球菌的抗菌活性高于左氧氟沙星 [23]。

奈诺沙星口服能迅速吸收，具有较高的生物利用度（近 100%）。奈诺沙星在人体中广泛分布，血浆蛋白结合率约为 16%。奈诺沙星主要通过肾脏代谢，72 h 内约 60% ～ 70% 以原形经尿排出，$t_{1/2}$ 为 10 ～ 12 h[24]。

在一项双盲Ⅲ期临床研究中，患者随机接受静脉注射奈诺沙星 500 mg 或左氧氟沙星 500 mg，临床治疗成功率分别为 92.8% 和 87%，奈诺沙星治疗效果不劣于左氧氟沙星。奈诺沙星的安全性及耐受性良好，主要不良反应包括胃肠道功能紊乱、头晕、头痛和血清转氨酶升高等，高剂量的奈诺沙星可使比格犬和蟹猴的 QT 间期延长，临床中需注意。

4.2 西他沙星（sitafloxacin）

西他沙星是由日本第一三共株式会社研发的广谱抗菌药 *N*-1- 氟环丙基喹诺酮类药物，杀菌机制为抑制 DNA 拓扑异构酶Ⅱ，并对耐药革兰阳性菌具有强大的杀菌活性，对厌氧菌、霍乱弧菌和奈瑟氏菌也有很强的抗菌活性。西他沙星对所有细菌分离株的 MIC ＜ 0.5 μg/ml；西他沙星的活性是左氧氟沙星的 8 ～ 32 倍。对于有 *gyrA* 突变菌株 MIC_{50} 和 MIC_{90} 分别为 0.12 和 0.25 μg/ml，活性是左氧氟沙星的 32 ～ 64 倍 [25]。

健康男性受试者单次口服西他沙星 25 ～ 200 mg 后，其 c_{max} 为 0.29 ～ 1.86 μg/ml，AUC 为 1.52 ～ 12.03 μg/ml·h。$t_{1/2}$ 为 4.40 ～ 5.02 h，Vdss 为 1.46 ～ 1.96 L/kg，药物作用的峰值时间为 1.0 ～ 1.3 h，CL 为 285 ～ 328 ml/min，血浆蛋白结合率为 50%，48 h 尿恢复率为 69 ～ 74%，粪便排泄率为 3%[26]。西他沙星抗生素后效应与其 MIC 值相关。对 MRSA 菌株 MIC ＝ 1、4 和 10 诱导的西他沙星抗菌素后效应值分别为 1.39、3.75 和 6.61 h[27]。因此推断每天服用 1 次西他沙星可有效根除 MRSA 引起的感染。

西他沙星在呼吸道、尿路、皮肤软组织和妇科等感染均获得满意疗效。一项多中心研究使用西他

沙星口服剂量为 50 或 100 mg，每日 2 次，疗程 3 ～ 15 d 治疗肺炎、慢性呼吸道感染和急性上呼吸道感染，临床有效率分别为 95.4%、83.2% 和 91.7%[28]。西他沙星治疗妇产科感染临床总有效率为 92.9%，治疗 SSTI 总有效率为 70.9%[29]。不良反应方面，西他沙星可引起腹泻、头痛、药物过敏及光过敏反应。

5 四环素类

依拉环素（eravacycline）是继替加环素后又一款四环素类衍生物。

5.1 依拉环素

依拉环素是一种广谱、小分子人工合成的四环素（氟环素）抗生素，用于治疗多重耐药革兰阴性菌所致 cIAI。于 2018 年 8 月获得美国 FDA 批准。对四环素特异性外排和核糖体保护机制均有保护作用，因此抗菌活性优于其他四环素类药物。对临床常见革兰阳性、阴性需氧及兼性厌氧菌，大多数厌氧菌以及头孢菌素、大环内酯类、β- 内酰胺类 / β- 内酰胺酶抑制剂多重耐药菌均具有广泛的抗菌活性[30]。对来自胃肠道和泌尿生殖道分离株的多种临床重要革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有强大的体外抗菌活性。一项对比依拉环素与厄他培南（ertapenem）治疗 cIAI 的随机、双盲临床研究显示，临床治愈率分别为 92.9% 和 94.5%。对于治疗由耐碳青霉烯肠杆菌科感染所致 cIAI 临床有效率和微生物反应率分别为 86.3% 和 91.8%[31]。不良反应主要为头晕、肝酶升高、恶心、呕吐。

6 新型头孢菌素

新型头孢菌素的开发也是新型抗菌药物研发的方向之一，目前已上市的产品包括第五代头孢菌素——头孢比罗（ceftobiprole）和头孢地尔（cefiderocol）。

6.1 头孢比罗

2017 年 12 月美国 FDA 批准其用于治疗金黄色葡萄球菌引起的菌血症。其前体药为头孢比罗酯（ceftobiprole medocaril），作用机制与其他 β- 内酰胺类抗菌药物类似，为繁殖期杀菌剂。该药对耐药性革兰阳性菌也具有强效抗菌活性。头孢比罗酯血药浓度呈双时相下降，c_{max} 和 AUC 呈剂量 - 比例变化。代谢主要以头孢比罗酯的形式经肾脏排出。头孢比罗酯的 $t_{1/2}$ 为 2.84 ～ 3.47 h，全身总肾脏排泄率为 5.74 ～ 6.64 L/h[32]。在 HAP 住院患者中，头孢比罗酯单用或联用利奈唑胺疗效均不逊于头孢曲松。但在 VAP 患者中，头孢比罗酯的治愈率较低，且不能建立非劣势疗效。

6.2 头孢地尔

头孢地尔是一种注射用头孢菌素抗生素，由日本盐野义公司开发，2019 年 11 月，美国 FDA 批准了头孢地尔上市[33]，用于治疗革兰阴性菌感染引起的肺炎和 cUTI，头孢地尔为铁载体，可与铁结合，通过细菌铁转运体由细胞外膜主动进入细胞内，与青霉素结合蛋白结合，抑制细菌细胞壁合成。头孢地尔还可通过孔道被动扩散进入细胞，抑制肽多聚糖的交联干扰细菌细胞壁合成。

体外研究中，头孢地尔对耐碳青霉烯肠杆菌科菌株和非发酵菌均显示出有效活性。头孢地尔对抗碳青霉烯类肠杆菌属和产新德里金属 β- 内酰胺酶的革兰阴性菌有良好抑制作用，在碳青霉烯耐药及产金属 β- 内酰胺酶革兰阴性菌严重感染的患者中，头孢地尔的疗效均优于最佳可用疗法[34]。常见不良反应为腹泻、输液反应、便秘、皮疹、念珠菌病、咳嗽、肝功能损害、低钾、头痛、恶心和呕吐。

7 噬菌体疗法 - 适应性噬菌体疗法

噬菌体疗法是通过噬菌体裂解细菌治疗病原菌感染的治疗手段。噬菌体对细菌具有特异性，仅杀灭某一种或一类细菌，不会破坏人体正常菌群，也不会诱导耐药，故作为新的治疗手段受到广泛关注[35]。

PhageBank 库是由自适应噬菌体治疗公司，应用生物信息学、噬菌体 - 细菌快速匹配和噬菌体纯化方法，对特定细菌菌落提供潜在治疗用的广谱噬菌体候选库，可用于多药耐药菌感染的治疗。美国 FDA 于 2020 年 11 月批准了 PhageBank 疗法的扩大准入新药临床试验申请，用于新型冠状病毒肺炎（corona

virus disease 2019，COVID-19）患者中由鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌引起的肺炎或菌血症 / 败血症。结果显示，PhageBank 疗法可降低 COVID-19 患者的感染风险。

8 结语

随着我国对创新药的政策支持，过去十年间，首次获得新药临床试验申请批准的感染治疗用药已有 166 个，占所有新药的 12%。其中，新型 β- 内酰胺酶抑制剂、头孢地尔等具有全新结构和作用机制的抗菌药物，具有良好的临床应用前景。然而，对一些可能与现有药物产生交叉耐药或异质性耐药的药物，尚需更多临床研究加以验证。

参考文献：

[1] World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance[EB/OL]. Geneva: World Health Organization, 2014. https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642

[2] Kaier K, Wilson C, Chalkley M, *et al*. Health and economic impacts of antibiotic resistance in European hospitals–outlook on the BURDEN project[J]. Infection, 2008, 36(5): 492-494.

[3] Zhanel GG, Chung P, Adam H, *et al*. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli[J]. Drugs, 2014, 74(1): 31-51.

[4] 杨帆, 王明华. 值得期待的新β内酰胺酶抑制剂阿维巴坦及其复合制剂[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(23): 2498-2501.

[5] Das S, Li J, Riccobene T, *et al*. Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e02187-18.

[6] Bradley JS, Makieieva N, Tøndel C, *et al*. 1159. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of imipenem/cilastatin/relebactam in pediatric participants with confirmed or suspected gram-negative bacterial infections: a phase 1b, open-label, single-dose clinical trial[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(1): S671.

[7] Hilbert DW, Andrew DeRyke C, Losada MC, *et al*. 1080. Relebactam increases imipenem activity against imipenem-nonsusceptible and -susceptible pseudomonas aeruginosa and enterobacterales: assessment of isolates from RESTORE-IMI 2[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(1): S631-S632.

[8] Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, *et al*. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem-β-lactamase inhibitor combinations[J]. Drugs, 2018, 78(1): 65-98.

[9] 殷晔, 张秀红. 美罗培南法硼巴坦的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 129-133.

[10] Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, *et al*. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO Ⅱ randomized clinical trial[J]. Infect Dis Ther, 2018 ,7(4): 439-455.

[11] Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, *et al*. Effect of meropenem-vaborbactam *vs* piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO Ⅰ randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 319(8): 788-799.

[12] Jackson CCA, Newland J, Dementieva N, *et al*. 1154. Safety and efficacy of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in pediatric participants with complicated intra-abdominal infection: a phase 2, randomized clinical trial[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(S1): S668-S669.

[13] Sun Y, Fan J, Chen G, *et al*. A phase Ⅲ, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections[J]. Int J Infect Dis, 2022, 123: 157-165.

[14] Roilides E, Ashouri N, Bradley JS, *et al*. 1143. Safety and efficacy of ceftolozane/tazobactam versus meropenem in neonatal and pediatric participants with complicated urinary tract infection, including pyelonephritis: a phase 2, randomized, clinical trial[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(S1): S663-S664.

[15] 高田田, 沈承武. 新型抗菌药物头孢洛扎/他唑巴坦的研究进展[J]. 解放军药学学报, 2017, 33(5): 463-466.

[16] Goldberg MR, Wong SL, Shaw JP, *et al*. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of telavancin[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 35-42.

[17] Wong SL, Barriere SL, Kitt MM, *et al*. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenous telavancin in healthy male and female subjects[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(4):

780-783.

[18] Bailey J, Summers KM. Dalbavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(7): 599-610.

[19] Heine HS, Purcell BK, Bassett J, *et al*. Activity of dalbavancin against Bacillus anthracis *in vitro* and in a mouse inhalation anthrax model[J]. Antimicrob Agents Chemother. 2010, 54(3): 991-996.

[20] Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, *et al*. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(3): 940-945.

[21] 袁红, 王星海, 张菁. 唑烷酮类抗耐药菌新药——康替唑胺[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(6): 765-772.

[22] Li CR, Zhai QQ, Wang XK, *et al*. *In vivo* antibacterial activity of MRX-I, a new oxazolidinone[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2418-2421.

[23] 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(6): 663-671.

[24] Chung DT, Tsai CY, Chen SJ, *et al*. Multiple-dose safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral nemonoxacin (TG-873870) in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 411-417.

[25] Deguchi T, Yasuda M, Nakano M, *et al*. Antimicrobial activity of a new fluoroquinolone, DU-6859a, against quinolone-resistant clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae with genetic alterations in the GyrA subunit of DNA gyrase and the ParC subunit of topoisomerase Ⅳ[J]. J Antimicrob Chemother, 1997, 39(2): 247-249.

[26] Nakashima M, Uematsu T, Nakano M, *et al*. Pharmacokinetics and safety investigation of a new fluoroquinolone, DU-6859a in healthy male volunteers. Morial EN, ed[C]. New Orleans: 33rd ICAAC, 1993: 303.

[27] Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Sambatakou H, *et al*. Comparative postantibiotic effect of sitafloxacin and trovafloxacin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Drugs, 1999, 58(S2): 146-148.

[28] Kobayashi H. The clinical efficacy of sitafloxacin (DU-6859a) in respiratory tract infection[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 44(SA): 130.

[29] Matsuda S. Clinical efficacy and tissue penetration of sitafloxacin (DI-6859a) in obstetrical and gynaecological infections[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 44(SA): 144.

[30] 石宇星, 赵烨, 刘相奎. 新型全合成四环素类抗生素eravacycline[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(2): 121-124.

[31] Newman J, Izmailyan S, Fyfe C, *et al*. 1963. Combined microbiological response rates from two phase 3 trials demonstrating the activity of eravacycline in the treatment of complicated intra-abdominal infections: a pooled analysis of IGNITE1 and IGNITE4[J]. Open forum infectious diseases, 2018, 5(S1): S568-S569.

[32] Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Schleimer M, *et al*. Single-dose pharmacokinetics and safety of a novel broad-spectrum cephalosporin(BAL5788) in healthy volunteers[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(7): 2570-2575.

[33] 陆鑫, 钟册俊, 叶慧, 等. 新型抗菌药物头孢地尔的研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(6): 528-533.

[34] 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(1): 102-108.

[35] 张志宏, 钟佑宏, 王鹏. 噬菌体疗法的研究现状[J]. 中国热带医学, 2021, 21(7): 698-703.

(编辑：史琦琪)