

## 抗菌药物临床应用进展

汪 复

[关键词] 细菌耐药性; 耐药革兰阳性球菌; 耐药革兰阴性杆菌; 抗病毒药; 抗真菌药  
中图分类号: R978.7; R978.17 文献标识码: A 文章编号: 1009-7708(2004)01-0049-08

### Advances in the clinical use of antimicrobial agents

WANG Fu. (Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

自从磺胺药和抗生素应用于临床,迄今已 60 余年,临床实践证明人类与感染性疾病的斗争还远未结束。随着抗菌药物的广泛应用,各种耐药菌不断出现,例如耐甲氧西林葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌、耐药革兰阴性杆菌和多重耐药结核分枝杆菌等,其中有些耐药菌感染目前尚无有效治疗药物。此外,新出现的微生物病原如人类免疫缺陷病毒(HIV)、Ebola 病毒以及引起严重急性呼吸综合征(SARS)的新型冠状病毒等,对人类健康构成严重威胁。因此,寻找针对上述病原微生物的有效治疗药物仍是目前医药界关注的热点。现将近年一些已进入临床研究或临床应用的新药作一简介。

#### 一、抗病毒药

(一)奥塞他米韦(oseltamivir)<sup>[1-3]</sup> 本品为 GS4071 的乙基酯前体药,口服后在体内经酯酶水解后释出 GS4071 而起作用。流感病毒 A 和 B 的表面有神经氨酸酶,本品为神经氨酸酶的竞争性抑制剂,可作用于该酶的高度保守的活性部位,减少病毒复制,并抑制传染性病毒颗粒从感染细胞释放及聚集。本品口服吸收 80%,进食不影响其吸收。半衰期 6~10 h,在体内尤其是呼吸道组织中分布良好,主要经肾排出(肾小球及肾小管),60%~70%在尿中以活性形药物排出。对肝脏细胞色素 P450 酶系无影响。肌酐清除率 < 30 ml/min 的患者需减量。Ⅱ期及Ⅲ期临床试验 1 348 例,患者感染症状减轻,病程缩短,并发症减少。预防试验 1 559 例,均有保护作用。本品适用于 1 岁以上 A 型及 B 型流感病毒感染患者的治疗及预防。成人剂量口服 75 mg,每日 2 次,共 5 d;儿童按说明书服混悬液,宜于症状发生后 36 h 内服用。预防用药用于 13 岁

以上人群,每日 75 mg,有接触史者连服 7 d;如当地有流感爆发流行时应服用 6 周。不良反应少而轻,主要为胃肠道症状。

(二)扎那米韦(zanamivir)<sup>[2-4]</sup> 本品亦为化学合成的流感病毒神经氨酸酶抑制剂,作用机制与奥塞他米韦同。本品口服吸收差,临床用其干粉用特殊装置经口吸入;约可吸入 10%~20%的药量,其中 78%分布在咽部,1.2%在气管,13.2(8~21)%在肺组织。本品与血浆蛋白结合少(<5%),亦不在肝脏代谢,几乎全部以原形经肾排出。经口吸入本品的血清半衰期 2.6~5 h。肝、肾功能减退者及老年人均不需调整剂量。本品适用于单纯性流感病毒 A 和 B 感染患者的治疗。应在症状出现 2 d 内用药,不推荐用于 7 岁以下小儿、孕妇和哺乳期妇女。成人剂量 10 mg 每日 2 次,经口吸入×5 d(附吸入装置,每吸=5 mg)。不良反应少,与安慰剂相似。本品缺点是用药后鼻窦炎和中耳炎并发症未减少,进入全药的量少。

(三)泛拉昔洛韦(valaciclovir)<sup>[4-5-7]</sup> 是阿昔洛韦的 L-缬氨酸酯,为阿昔洛韦的前体药。口服阿昔洛韦后生物利用度低,约仅 10%~20%,口服泛拉昔洛韦后吸收迅速而完全,生物利用度约 55%。本品在肠壁和肝脏经酶水解后几乎完全转变为阿昔洛韦而发挥其抗病毒作用。与口服阿昔洛韦相比,口服本品后其生物利用度约可提高 3~5 倍,口服本品 1 g 及 2 g 后血中阿昔洛韦平均峰浓度分别可达 5 mg/L 和 8 mg/L,其药时曲线下面积(AUC)可与阿昔洛韦静脉给药者相仿。本品适用于:①外生殖器单纯疱疹初发患者,成人口服 1 g 每日 2 次×7~10 d。②复发性外生殖器疱疹,成人 0.5 g 每日 2 次×3 d。③对反复发作患者(每年发作 6 次以上)慢性抑制性治疗,用以减轻症状,成人口服每日 0.5 g 或 1 g。④12 岁以上口唇单纯疱疹,及免疫缺陷患者

作者单位:复旦大学附属华山医院抗生素研究所 上海 200040

(如艾滋病患者)或重症口唇疱疹患者,成人口服 0.5~1 g 每日 2 次×7 d,需在皮疹发生的 3 d 内开始用药。⑤带状疱疹患者,成人口服 1 g 每日 3 次×7 d。肾功能减退者剂量应酌减。

(四)贲昔洛韦(penciclovir)与泛昔洛韦(famciclovir)<sup>[8,9]</sup> 本品为无环核苷类化合物,贲昔洛韦仅有 1%霜剂供局部外用。泛昔洛韦是贲昔洛韦的二乙酰酯化物,本身并无抗病毒作用,口服后在肠壁吸收,经去乙酰化和氧化成为贲昔洛韦而起作用。贲昔洛韦的抗病毒谱和作用机制与阿昔洛韦相似,贲昔洛韦对 I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV)及水痘-带状疱疹病毒具良好抑制作用。本品在细胞内经磷酸化成为活性形三磷酸贲昔洛韦,为病毒 DNA 聚合酶的竞争性抑制剂,抑制病毒 DNA 的合成,其作用仅为三磷酸阿昔洛韦的 1/100。但本品在细胞内的浓度远较后者为高,留居细胞内的时间亦显著较长(细胞内半衰期为 7~20 h),因此可在感染细胞内发挥持久的抗病毒作用。本品对某些耐阿昔洛韦的 HSV 或带状疱疹病毒(HZV)毒株有作用,以及对膦甲酸钠耐药株亦可能有作用。口服泛昔洛韦的生物利用度(成为贲昔洛韦)平均 77%。贲昔洛韦的蛋白结合率 20%,血半衰期 2~3 h,约 70%以原形经尿排出,给药量的约 30%由肾外途径(主要为粪便)排出贲昔洛韦及其代谢物。中度以上肾功能减退的患者剂量应减少,肝病患者不需调整剂量。本品可经血液透析清除。本品适用于:①急性带状疱疹,成人口服泛昔洛韦 500 mg 每 8 小时 1 次×7 d。②免疫功能正常者初发外生殖器疱疹,成人每日口服 250 mg 每日 3 次×7~10 d;复发性外生殖器疱疹成人每日 125 mg 每日 2 次×5 d;③免疫缺陷患者(艾滋病患者)HSV 感染成人 500 mg 每日 2 次×7 d。不良反应有头痛、胃肠道症状、皮肤瘙痒,肝酶增高、白细胞及中性粒细胞减低等。

(五)西多福韦(cidofovir)<sup>[10]</sup> 为单磷酸去氧胞苷的无环磷酸盐核苷酸类似物。本品对人类疱疹病毒包括巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、HSV、人疱疹病毒-6(HHV-6)、疱疹病毒-8(HHV-8)以及乳头状瘤病毒、痘病毒、腺病毒等均有抑制作用。本品在体外对 CMV 的抑制浓度为 0.2~0.7 μg/ml,HSV 为 0.4~33 μg/ml,腺病毒为 0.02~0.7 μg/ml。本品对耐阿昔洛韦的 HSV 毒株和耐更昔洛韦的 CMV 毒株仍有抑制作用。本品与更昔洛韦或膦甲酸钠联合应用对 CMV 有协同抑制作用。

西多福韦在细胞内经细胞酶作用转变为活性形的二磷酸盐,后者为 dCTP 的竞争性抑制剂,亦为病毒 DNA 聚合酶的作用底物。西多福韦与病毒 DNA 聚合酶结合后阻断 DNA 链的延长,因而抑制

病毒 DNA 合成。本品的二磷酸盐在细胞内的半衰期为 17~65 h。CMV 感染者应用本品后产生耐药性少见。口服本品后生物利用度低(<5%),静滴后终末半衰期约 2.6 h。在体内不代谢,约 90%的给药量在尿中以原形排出,血清蛋白结合率<6%。本品仅适用于艾滋病患者并发的 CMV 视网膜炎。成人用本品静脉滴注 5 mg/kg,每周 1 次,连续 2 周后改为 5 mg/kg,每 2 周 1 次。肾功能减退者应减量。不良反应有尿蛋白、肾功能减退(有报道达 59%)、中性粒细胞减低、代谢性酸中毒、头痛、发热、胃肠道症状及虹膜炎等。

(六)福米韦生(formivirsen, vitravene) 为 21-核苷酸亚磷硫代寡核苷酸,本品与 CMV 编码调节病毒基因表达的蛋白序列互补而影响 CMV 的 mRNA 转录;此外本品尚有非反义作用,抑制病毒复制和病毒与细胞的吸附。本品对耐更昔洛韦、膦甲酸钠和西多福韦的 CMV 仍具作用。本品供眼玻璃体内注射,用于治疗 HIV 感染合并 CMV 视网膜炎患者不能耐受其他药物治疗或用其他药物无效或有禁忌者。最近曾接受西多福韦治疗的患者不宜应用本品,因易引起虹膜炎等眼部炎症。

(七)拉米夫定(lamivudine)<sup>[3]</sup> 为胞嘧啶核苷同系物。本品口服吸收后,在外周单核细胞和肝细胞内转变成活性形的三磷酸拉米夫定,抑制 HIV 和乙型肝炎病毒(HBV)的逆转录酶和 HBV 聚合酶,阻止 HBV 和 HIV 的合成和复制。本品口服吸收良好,生物利用度 80%~85%,血清蛋白结合率 16%~36%。血消除半衰期 5~7 h。其三磷酸化合物在肝细胞内半衰期 17~19 h,在 HIV 感染的血液单核细胞内为 10.5~15.5 h。主要经肾排泄,仅少量(<10%)在肝内代谢。本品可通过血-脑脊液屏障、胎盘-血循环和进入乳汁中。主要适用于慢性乙型肝炎患者,乙型肝炎表面抗原(HBsAg)持续阳性 6 个月以上,HBV DNA 阳性者。成人每日口服 100 mg。也可与其他药物联合用于 HIV 感染者,成人每日 300 mg 分 1~2 次口服。艾滋病患者合并慢性乙型肝炎时本品的剂量应加至每日 300 mg,并需与其他抗 HIV 药联合应用。肌酐清除率低于 50 ml/min 的患者应减量。停药后可出现病情复燃。

(八)阿德福韦(adefovir dipivoxil)和恩替卡韦(entecavir)<sup>[11]</sup> 阿德福韦是无环腺嘌呤核苷同系物,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2002 年 9 月批准用于治疗慢性乙型肝炎患者。本品在细胞内转变为活性形二磷酸盐,可抑制 HBV 聚合酶,吸收及渗入病毒 DNA,抑制 HBV 复制;对宿主 DNA 聚合酶 α 和 γ 仅有轻微抑制作用。口服本品后生物利用度 50%,消除半衰期 7.5 h,主要经肾排泄。本品适用

于 HBsAg 和 HBV DNA 阳性,丙氨酸转氨酶 (ALT)增高的慢性乙型肝炎患者,特别是对拉米夫定耐药者,成人每日口服 10 mg,肾功能不全者需减量。不良反应少而轻,有乏力、头痛及胃肠道症状等。应注意治疗慢性乙型肝炎患者停药后可导致严重的病情反跳。

恩替卡韦为鸟嘌呤核苷同系物,临床试验即将完成。本品在肝细胞内转化为三磷酸阿德福韦,抑制 HBV 聚合酶,抑制 HBV 复制。口服本品吸收迅速,在体内少量代谢,与葡萄糖醛酸结合。约 80% 以原形从肾脏排出。血消除半衰期约 20 h,其三磷酸衍生物在肝细胞内消除半衰期 15 h。本品适用于 HBsAg 和 HBV DNA 阳性的慢性乙型肝炎且 ALT 增高患者。成人剂量每日 1 次 0.5 mg。不良反应发生率低,有头痛、腹痛、乏力、恶心等。

## 二、抗耐药革兰阳性球菌药

近年来,尤其是近 10 年来革兰阳性球菌在全球范围内又成为医院感染重要的病原菌,其中耐药革兰阳性球菌如耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)与草绿色链球菌、耐万古霉素肠球菌(VRE)更是临床面临的巨大挑战。因此抗耐药革兰阳性球菌药物已成为新药研制与开发的热点。目前已进入临床研究阶段或上市的新药有下列数种。

(一)奎奴普丁-达福普汀(quinupristin-delfopristin)的复方注射剂<sup>[12-13]</sup> 国外已上市,两者均属链阳性菌素类(streptogramins)。达福普汀与细菌核糖体 50S 亚单位结合,阻断蛋白合成的早期阶段;奎奴普丁则抑制肽链延长,阻断蛋白合成的后一阶段。两者单独时为抑菌剂,联合后对某些细菌有协同杀菌作用。本品对葡萄球菌属[甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌(MSCNS)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)]、链球菌属、屎肠球菌(万古霉素敏感及耐药株)、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌(中度作用)、军团菌属、厌氧菌及支原体属等均有抑制作用;但对多数革兰阴性杆菌无作用。半衰期 1.5 h,主要经胆汁从肠道排出(两者均占 75%),少量经尿排出。在各种组织及胆汁中浓度高,难以透过血-脑脊液屏障及胎盘。适用于耐药革兰阳性球菌(MRSA、VRE 等)所致菌血症、肺炎、皮肤软组织感染等。成人剂量每次 7.5 mg/kg,每 8~12 小时 1 次静脉滴注。不良反应有肌痛、关节痛、静脉炎、肝功能异常等。本品缺点为:①对粪肠球菌作用差,因该菌外排达福普汀;②影响肝脏细胞色素 P450 酶系,与其他药物间相互作用多;③需由中心静脉给药;④用后肌痛、

关节痛显著。

(二)利奈唑胺(linezolid)<sup>[14-16]</sup> 为新的化学结构恶唑烷酮类(oxazolidinone),国外已上市,对革兰阳性菌有强大作用,如 MSSA、MRSA、甲氧西林敏感表皮葡萄球菌(MSSE)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、粪肠球菌及屎肠球菌(包括 VRE)、链球菌属,青霉素敏感及耐药肺炎链球菌等;对厌氧菌包括部分脆弱拟杆菌、诺卡菌属、结核分枝杆菌及其他分枝杆菌亦有良好作用。本品作用于细菌蛋白合成的起始阶段,抑制 70S 起始复合物的形成,为抑菌剂;但对链球菌属及厌氧菌具杀菌作用。革兰阴性菌存在外排系统,故对本品耐药。口服后生物利用度 100%,蛋白结合率 31%,血清半衰期 5~7 h,主要在体内代谢,尿中排出原形药 35%,无活性代谢物 50%。临床试验用于严重皮肤、软组织感染、下呼吸道感染及某些 MRSA、VRE 感染病例有效。适用于耐药革兰阳性球菌引起的皮肤软组织感染、社区及医院获得性肺炎及耐万古霉素屎肠球菌感染等。成人剂量每次 600 mg,每日 2 次,口服或静脉滴注。不良反应有头痛、恶心、腹泻、肝酶增高和血细胞减低等。

(三)oritavancin(Ly333328)<sup>[17-19]</sup> 为烷基糖肽类,作用机制与万古霉素相仿,抑制细胞壁合成与装配;但不同之处是本品易形成二聚物,后者易与细菌细胞膜结合而增强其对 VRE 的作用。本品对 MRS、PRSP、VRE 中 VanA、VanB、VanC 耐药基因型均有良好作用,对革兰阳性厌氧菌亦有良好作用,葡萄球菌属对本品呈中度敏感,其作用较万古霉素差。本品为浓度依赖性杀菌剂。目前在 III 期临床试验中,用于严重耐药革兰阳性球菌感染,尤其 MRSA 和 VRE 感染。

(四)酮内酯类(ketolides)<sup>[20-22]</sup> 属于大环内酯类亚组,开发品种 telithromycin 和 cethromycin (ABT-773),为 14 元环红霉素 A 衍生物,作用机制与红霉素同。细菌核糖体中 23SrRNA 甲基化后红霉素即不易与之结合,导致细菌对红霉素耐药,但本类药物与细菌核糖体的 23SrRNA 和甲基化 23SrRNA 的结合力均远较红霉素强,导致药物在菌体内迅速积聚,并与核糖体有 2 个结合点,结合后的药物与核糖体分离亦较慢,因此酮内酯类对大环内酯类敏感及耐药肺炎链球菌和化脓性链球菌(包括 erm-及 mef 耐药基因型)均具良好作用,对流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、奈瑟菌属、李斯特菌、MSSA、肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌属、棒状杆菌属、幽门螺杆菌及革兰阳性厌氧球菌均具良好作用。对梭形杆菌等革兰阴性厌氧菌和鸟分枝杆菌仅具中度作用,对脆弱拟杆菌、MRS、VRE、耐红霉素肠球菌属

及葡萄球菌属作用差。telithromycin 血半衰期 11~14 h, 生物利用度 57%, 进食不影响其吸收, 血清蛋白结合率 70%, 在细胞内及上、下呼吸道组织内药物浓度高, 70% 的给药量在肝脏经 CYP3A4 代谢, 尿中排出 13%。已完成 III 期临床试验, 适用于社区呼吸道感染如咽炎、扁桃体炎、中耳炎、鼻窦炎、肺炎等, 成人每日口服 1 次, 800 mg。较常见的不良反应为胃肠道症状。cethromycin 在 II 期临床试验中, 其在正常志愿者中口服不同剂量的终末半衰期为 3.6~6.7 h, 血清蛋白结合率 90%, 服药后可出现胃肠道症状, 预期本品适应证与 telithromycin 同。

(五) 甘氨酸环素类 (glycylcyclines)<sup>[23-24]</sup> 属四环素类衍生物, 开发品种 tigecycline 为米诺环素的衍生物。本品对需氧及厌氧革兰阳性及阴性菌均具抗菌作用, 包括耐药革兰阳性球菌 MRSA、庆大霉素中介金黄色葡萄球菌 (GISA)、VRE、PRSP 及棒状杆菌属等。多数肠杆菌科细菌的 MIC<sub>90</sub> 为 4 mg/L; 本品对不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌 MIC<sub>90</sub> 分别为 2 mg/L 和 4 mg/L, 对变形杆菌属、普鲁非登菌、铜绿假单胞菌作用差 (MIC<sub>50</sub> 为 ≥8 mg/L)。本品对 PRSP、肠球菌属包括 VRE、MRSA 的 MIC<sub>90</sub> 分别为 0.03、0.12~0.25 及 ≤0.25 mg/L, 对流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、奈瑟菌属均有强大抗菌作用。其作用机制为与细菌核糖体 30S 亚单位结合, 抑制其合成蛋白质。革兰阳性球菌由于: ①主动外排机制; 或②细菌产生一种胞质蛋白, 保护核糖体, 使其对四环素类的敏感性减低因而对四环素类耐药的菌株对本品仍可敏感。tigecyclin 对耐四环素类菌株的作用机制尚未阐明, 有学者提出本品可能干扰细菌细胞膜的电化学梯度, 促使细菌溶解; 此外有报道证实本品与核糖体 70S 亚单位的结合显著增强。本品目前在 III 期临床试验中。

(六) 雷莫拉宁 (ramoplanin)<sup>[25]</sup> 本品为糖脂 + 肽化合物, 分为 A1、A2、A3 等 3 个组分, 其中 A2 约占 80%。能抑制细胞壁合成过程中的转糖基酶和转糖基反应, 因而抑制了细胞壁中多糖骨架的形成, 其作用点在万古霉素之前。本品为杀菌剂, 对葡萄球菌属、链球菌属、放线菌属、棒状杆菌属、梭菌属、乳杆菌、艰难梭菌以及 MRSA 和 VRE 等耐药菌均具抗菌作用, 对耐糖肽类肠球菌 (GRE) 的 MIC<sub>90</sub> 为 0.5 mg/L。口服不吸收。本品开发目的是口服用于中性粒细胞减低患者预防发生 VRE 菌血症。目前进行 II/III 期临床试验中, 计划将从全球 50 个医学中心入选 950 例中性粒细胞减低患者进行安慰剂对照试验, ramoplanin 剂量为 400 mg 每日 2 次。

(七) 达托霉素 (daptomycin)<sup>[26-28]</sup> 为酸性环脂

肽类抗生素, 对各种革兰阳性球菌包括耐药菌如 MRSA、万古霉素中度敏感的金黄色葡萄球菌 (VISA)、VRE 等均有强大杀菌作用, 为浓度依赖性杀菌剂。进行体外药敏试验时培养基中需加入钙离子 (Ca<sup>2+</sup>) 50 μg/ml。其作用机制为改变细菌细胞膜的电位, 阻断细胞膜输送氨基酸。本品消除半衰期 8.5~9 h, 蛋白结合率 92%, 分布容积 6~8 L, 在肺和肾脏中浓集, 给药后 24 h 内尿排出活性形药物约 60%, 对各种细菌抗生素后效应 (PAE) 的时间可达 1~6 h。早期的临床试验本品用于治疗皮肤软组织感染及菌血症有效, 但对金黄色葡萄球菌心内膜炎的疗效差 (2 mg/kg 每日 1 次或 3 mg/kg 每 12 小时 1 次静脉滴注), 现加大剂量 (6~10 mg/kg, 每日 1 次给药) 用于治疗皮肤软组织感染、社区获得性肺炎、VRE 等感染的 III 期临床试验正进行中。预期本品将可用于耐药革兰阳性球菌所致呼吸机相关肺炎及严重医院感染等的治疗。

(八) 晚霉素 (evernimicin) 类<sup>[29-30]</sup> 为新的寡糖类抗生素。开发品种 ziracin (Sch27899)。作用机制为与细菌核糖体 50S 亚单位结合, 抑制蛋白合成。抗菌谱与万古霉素相似, 对多数革兰阳性菌包括 MRSA、MRCNS、VRE 及革兰阳性厌氧球菌、艰难梭菌等具抗菌作用, 但对葡萄球菌属的杀菌作用较弱。本品对各种革兰阳性菌的抗菌活性优于万古霉素及奎奴普丁-达福普汀。本品静脉给药, 主要在肝内代谢, 血消除半衰期 1.2~2 h, 终末半衰期 14~19.6 h, 尿中排出原形药 5%, 血液透析不能清除本品。目前在 III 期临床试验中, 可能适用于耐药革兰阳性球菌感染。

(九) 新的氟喹诺酮类<sup>[31-38]</sup> 近年研制开发的氟喹诺酮类新品种与环丙沙星等已上市品种相比, 具有以下特点: ①对革兰阳性球菌的抗菌活性增强, 如肺炎链球菌 [青霉素敏感肺炎链球菌 (PSSP) 及 PRSP], 但耐环丙沙星菌株对之仍耐药。②对厌氧菌包括脆弱拟杆菌的作用增强。③加强对衣原体属、支原体属、军团菌属、弓形体及结核分枝杆菌及某些分枝杆菌的作用。④仍保留对革兰阴性杆菌的良好抗菌活性。新开发品种有加替沙星 (gatifloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin)、吉米沙星 (gemifloxacin)<sup>[40]</sup>、西他沙星 (sitafloxacin)、garenoxacin 等, 前三者已上市, 其余在 III 期临床试验中 (见表 1)。其中尤其 garenoxacin 为不含氟原子的喹诺酮类, 对肺炎链球菌 (含 PRSP)、草绿色链球菌、β-溶血性链球菌、MSSA、MSCNS 的 MIC<sub>90</sub> ≤0.25 mg/L, 对 MRSA、MRCNS 的 MIC<sub>90</sub> 为 4 mg/L, 粪肠球菌为 0.5 mg/L, 其抗菌作用为不含氟原子的同类品种中最强者, 但屎肠球菌对之多数耐药。新的喹诺酮类

Table 1. Pharmacokinetic parameters of 5 new quinolones

Drug	Administration route	Dosage (mg/d)	Bioavailability (%)	$t_{1/2\beta}$ (h)	Renal excretion (%)	Plasma protein binding (%)
Gatifloxacin	Oral, intravenous	400	98	8.4	>80	20
Moxifloxacin	Oral, intravenous	400	89	9.6	<20	30-45
Gemifloxacin	Oral	320		7.4	25-40	60
Sitafloxacin	Oral	100	89	5	69-74	50
Garenoxacin	Oral	600		9.8(8.8-12.1)		87

药扩大了抗菌谱,因此在原有适应证的基础上,亦可能适用于社区获得性呼吸道感染、皮肤软组织感染,或某些分枝杆菌感染,作为二线选用药之一。临床资料尚在积累中。

(十)BAL9141 及 RWJ-54428 为 2 种对 MRSA 有良好抗菌作用的头孢菌素类<sup>[41-43]</sup>。

BAL9141 为一注射用头孢菌素类抗生素,本品对各种革兰阳性球菌如肺炎链球菌(含 PRSP)、草绿色链球菌、 $\beta$ -溶血性链球菌、葡萄球菌属(包括 MRSA、MRCNS)、奈瑟菌属、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌、粪肠球菌均有良好抗菌作用,但屎肠球菌耐药。本品对肠杆菌科细菌有强大抗菌作用,但对非发酵革兰阴性菌和产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌仅具中度作用。对厌氧革兰阳性及阴性菌有良好作用,但对脆弱拟杆菌作用差。本品对大鼠 MRSA 心内膜炎有效,其疗效优于万古霉素<sup>[44]</sup>。

RWJ-54428 亦属头孢菌素类,本品与 MRSA 的 PBP2a 有高度亲和力,与肠球菌 PBP5 的亲和力强,对金黄色葡萄球菌产的  $\beta$  内酰胺酶稳定。因此本品对产  $\beta$  内酰胺酶革兰阳性菌及 MRSA、VISA, PRSP 均具良好作用,对革兰阳性及阴性厌氧菌亦具良好作用;但对屎肠球菌和艰难梭菌作用差<sup>[22,42]</sup>。

(十一)肽去甲酰基酶抑制剂 NVP-PDF386<sup>[44]</sup> (VRC-4887) 肽去甲酰基酶(peptide deformylase)为细菌必要的一种金属酶,催化新合成细胞蛋白的 N-甲酰甲硫氨酰去甲酰基,是原核细胞蛋白合成的关键一步,但对哺乳动物蛋白合成无影响,NVP-PDF386 为肽去甲酰基酶抑制剂,抑制细菌合成蛋白而起抗菌作用。本品对革兰阳性球菌有强大抗菌作用, MIC<sub>90</sub> 值为: MSSA 与 MRSA 1 mg/L, MSCNS 及 MRCNS 为 1 mg/L, PSSP、青霉素中度敏感肺炎链球菌(PISP)、PRSP 及其他链球菌为 0.5 mg/L, 肠球菌为 2 mg/L; 其作用与糖肽类、利奈唑胺、链阳性菌素相仿,对卡他莫拉菌和肺炎衣原体亦有良好作用,但肠杆菌科细菌和非发酵菌对之耐药。

### 三、抗革兰阴性菌药

(一)厄他培南(ertapenem, invanz)<sup>[45-46]</sup> 为注射用碳青霉烯类,对肠杆菌科细菌包括产超广谱  $\beta$

内酰胺酶(ESBLs)菌株、李斯特菌、淋病奈瑟球菌、脑膜炎奈瑟球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎链球菌(PSSP 和 PRSP)及厌氧菌均具良好抗菌作用;但对非发酵革兰阴性杆菌如不动杆菌属、假单胞菌属、嗜麦芽窄食单胞菌及肠球菌属、MRSA 等的作用差。半衰期 3.5~4 h,在老年人中可能稍长(4.8 h),但不需调整剂量。肌内注射后生物利用度约 90%,肌内注射时需加 1%利多卡因。蛋白结合率 94%,主要经肾(肾小球及肾小管)排出,24 h 内排出 35%~55%。动物实验中本品不易引起抽搐。国外已于 2001 年批准上市,适用于敏感菌所致的社区获得性肺炎、肾盂肾炎及复杂性尿路感染、复杂性皮肤软组织感染、急性盆腔感染及妇科感染、复杂性腹腔感染。成人剂量每日 1 g,肌内注射或静脉滴注,肌酐清除率在 30 ml/min 以下者剂量减半。常见的不良反应有局部血管刺激、静脉炎、头痛、恶心、腹泻、呕吐、皮疹、肝功能异常和血小板减少等。血液透析患者于血透前 6 h 内用药者应于血透后补给本品 150 mg。18 岁以下儿童暂不推荐使用。

### (二)法罗培南酯(faropenem daloxate)<sup>[47-48]</sup>

为法罗培南钠的酯化物,属青霉烯类广谱抗生素。口服后迅速吸收入血转变为活性形法罗培南。本品对甲氧西林敏感葡萄球菌、链球菌属、肺炎链球菌(PSSP 及 PRSP)、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌、奈瑟球菌属等有强大抗菌作用;肠杆菌科细菌、李斯特菌、弯曲菌属、幽门螺杆菌等对之敏感,多数厌氧菌包括拟杆菌属对之敏感。本品对粪肠球菌仅具中度作用, MRS、屎肠球菌、沙雷菌及多数非发酵菌耐药。本品对多数  $\beta$  内酰胺酶包括某些 ESBLs 稳定,作用机制为与细菌 PBP2、1A 和 4 结合,干扰细胞壁的合成。口服吸收 70%~80%,半衰期 0.9~1.1 h,蛋白结合率 94%。本品在体内肾近曲细管上皮细胞刷状缘经去氢肽酶水解失活。给药后 24 h 内经肾排出 60%~70%,其中活性形 15%~20%。临床试用于肺炎、社区获得性肺炎、复杂性尿路感染、皮肤软组织感染、妇科感染等,成人每次口服 300 mg,每日 2 次,疗效与对照组相仿,不良反应少而轻,常见不良反应有胃肠道症状、皮疹、肝酶增高等,现在 III 期临床试验中。可能适用于各种社区获得性

感染。

#### 四、抗真菌药

近年来国内外许多报告系统性真菌感染患者有增多趋势,而目前治疗深部真菌病的药物大多缺乏广谱抗真菌活性,对某些真菌(曲霉、非白念珠菌属等)感染的疗效不够满意,且毒性较大、不良反应多。因此需要寻找新的有效抗真菌药。研制中的新品种已进入临床试验或新近上市者主要有以下几种。

##### (一)多烯类

1. 含脂类两性霉素 B<sup>[44]</sup> 长期以来临床所用者为两性霉素 B 去氧胆酸盐,由于其毒性大,不良反应多,许多患者因不能耐受正常治疗剂量而影响疗效。含脂类两性霉素 B 在人体内多分布于网状内皮组织丰富的器官,如肝、脾和肺组织,减少其在肾组织中的积聚因而显著减低肾毒性,此外某些品种静脉滴注后的即刻反应亦有一定程度减轻。目前已在上市者有 3 种品种:①两性霉素 B 脂质复合物(Albecet, ABLC);②两性霉素 B 脂质分散剂(Amphotec, ABCD);③两性霉素 B 脂质体(AmBisome, AMBL)。目前国内仅有 Amphotec 供应。上述含脂制剂用后肾毒性均较两性霉素 B 去氧胆酸盐为低,引起低钾血症和肾功能减退者亦减少,患者可耐受较大剂量(成人每日可用 3~5 mg/kg),但由于价格昂贵,此类制剂目前限于不能耐受两性霉素 B 常规制剂或用后疗效不佳的深部真菌病患者。

2. 脂质体制霉菌素注射剂(nyotran)<sup>[50]</sup> 目前在 III 期临床试验中。本品抗真菌作用与制霉菌素同,对新形隐球菌、念珠菌属、曲霉属、镰刀菌、根霉菌、毛霉菌和毛孢子菌属等均有良好作用。对某些耐两性霉素 B 株亦有作用。实验动物感染中对播散性念珠菌病、肺曲霉病等有效,其体内作用较游离的制霉菌素强。正常人终末半衰期 207 min。临床用于念珠菌血症患者经氟康唑及两性霉素 B 治疗失败者有效率 60%,用于侵袭性曲霉,粒细胞减少发热者均获相当疗效。用药后患者耐受性好,肾毒性、低血钾及代谢紊乱等不良反应均较两性霉素 B 为少。发热、皮疹、肝功能异常者少见。

(二)伊曲康唑新剂型<sup>[49]</sup> 目前所用伊曲康唑胶囊或片剂口服后血浓度低,影响了本品的疗效和临床应用。目前已上市伊曲康唑口服混悬液,口服后生物利用度较高,适用于念珠菌性食管炎患者。此外伊曲康唑注射液(以羟丙基 $\beta$ 环糊精为助溶剂)亦已上市,适用于侵袭性曲霉病在两性霉素 B 治疗无效或不能耐受者,疗程不宜超过 14 d。

(三)第二代三唑类药物<sup>[51-52]</sup> 优点为:①动物实验中对免疫功能缺陷动物的真菌感染有效;②抗

菌谱较已上市的三唑类药物广,耐氟康唑白念珠菌、非白念珠菌属及曲霉属对之亦呈敏感;③口服后生物利用度较好;④对某些真菌具杀菌作用。缺点是其作用靶位对真菌的生存并非必需。

本类药物有广谱抗真菌作用,对曲霉属、念珠菌属、隐球菌属;皮炎芽生菌、球孢子菌、副球孢子菌、组织荚膜胞浆菌;微孢子属、镰刀菌属、毛孢子菌属及皮肤真菌等均有良好作用。对曲霉属和隐球菌属有杀菌作用。作用机制为选择性作用于真菌依赖细胞色素 P450 的去甲基酶,抑制细胞膜麦角固醇的合成。开发品种有伏立康唑(voriconazole)、posaconazole(sch56592)、ravuconazole(BMS-207147),其中伏立康唑已上市。

伏立康唑对耐氟康唑的念珠菌属亦有良好作用<sup>[52-53]</sup>。有口服及注射剂 2 种,口服后生物利用度 >90%,蛋白结合率 58%,血半衰期 6 h,脑脊液内浓度可达同期血浓度的 50%。多剂给药后体内有一定积蓄。主要在肝脏经 CYP450 酶系代谢,尿中排出给药量的 78%~88%,其中活性形 <5%。本品适用于侵袭性曲霉病及严重真菌感染不能耐受其他药物或经其他药物治疗无效者,如足放线病菌属、镰刀菌属等感染。成人剂量:第 1 天静脉滴注 6 mg/kg 每 12 小时 1 次共 2 剂,继以 4 mg/kg 每 12 小时 1 次。口服 200 mg 每 12 小时 1 次,体重 40 kg 以下者 100 mg 每 12 小时 1 次。12 岁以下儿童暂不推荐用。最常见的不良反应为暂时可逆性视力障碍,其他有发热、皮疹、恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,头痛、肝酶增高等。肾功能减退者不宜用注射剂,仍可用口服剂。肝功能严重减退者应减量或慎用。本品属妊娠期用药 D 类,孕妇禁用。

posaconazole 和 ravuconazole 的抗菌谱和作用机制与伏立康唑同,但对热带念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌和耐氟康唑及伊曲康唑的念珠菌作用较差。两者均在 III 期临床试验中。

(四)棘白菌素类(echinocandins)<sup>[54-55]</sup> 本类药物属乙酰环六肽类,主要抑制真菌细胞壁的 $\beta$ 1,3-D-葡聚糖合成酶,抑制真菌细胞壁合成。该酶存在于多数真菌的细胞壁,而哺乳类的细胞无细胞壁,故此类药物对宿主的毒性低。但本类药物对隐球菌属和毛孢子菌无效,原因尚未阐明,推测可能本品与上述真菌的作用靶位亲和力低,或 $\beta$ 1,3 连接部分在葡聚糖的结构中并非主要,或本品的抗菌活性可为隐球菌产生的毒力因子(黑色素)破坏。

caspofungin(cancidas)<sup>[56-57]</sup> 对曲霉属、念珠菌属包括白念珠菌和非白念珠菌属有强大抗菌作用,对氟康唑、伊曲康唑耐药株也有作用。此外对某些双相地方性真菌如皮炎芽生菌、组织胞浆菌、申克

孢子丝菌、球孢子菌及卡氏肺孢菌亦有良好作用。新形隐球菌、镰刀菌属、皮肤癣菌、根霉菌属和毛孢子菌等对之耐药。本品口服吸收差,仅供静脉给药。血半衰期 9~11 h,蛋白结合率 97%,主要分布于细胞外液,分布容积 9.7 L。不易通过血-脑脊液屏障。本品在肝内代谢但不影响肝细胞色素 P450 酶系。给药后约 41% 由尿排出,其中活性形仅 1.4%;35% 由粪排出。2001 年已被批准用于:①侵袭性曲霉感染经其他药物治疗无效或不能耐受其他药物者;②念珠菌性口咽炎及食管炎。成人剂量第 1 天 70 mg,以后每日 50 mg 静脉滴注。老年及肾功能减退者剂量不变,中度肝功能减退者首剂不变,维持量减半。本品属妊娠期用药 C 类、儿童患者暂不推荐用药,哺乳期妇女用药应暂停哺乳。不良反应较两性霉素 B 低、较常见者有寒战、发热、静脉炎、恶心、呕吐等胃肠道症状、震颤、肝功能异常、血胆红素增高、血钾降低等。本品不宜与依非韦仑、奈韦拉平、利福平、地塞米松、苯妥因或卡马西平同时应用。

micafungin(FK463)的抗真菌作用及作用机制与 caspofungin 同<sup>[58]</sup>,但对近平滑念珠菌作用较差。实验动物中本品对免疫缺陷大鼠和粒细胞减少家兔念珠菌感染和曲霉感染,包括某些耐两性霉素 B 和耐伊曲康唑曲霉感染有效,疗效优于氟康唑和伊曲康唑。本品供静脉滴注,血清半衰期 10~16 h,大部分药在肝内代谢,尿中排出<1%,多剂给药后体内蓄积系数 1.5。已试用于念珠菌及曲霉感染,有效。成人剂量每日 50~100 mg,静脉滴注。患者耐受性好。目前 II 期临床试验进行中。

anidulafungin(Ly303366, V-echinocandin)<sup>[59]</sup>对念珠菌属作用强,对部分菌株有杀菌作用,作用优于氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶和两性霉素 B,但对近平滑念珠菌和高里念珠菌的作用稍差。其抗菌谱和作用机制与 caspofungin 同,成人静脉滴注 50 mg,  $C_{max}$  2 mg/L,血半衰期 31 h,主要在体内降解,尿中排出药物极少。现进行 III 期临床试验中,可口服或静脉滴注。肝、肾功能减退时均不影响其人体药代动力学。

#### 参 考 文 献

- Bardsley-Elliott A, Noble S. Oseltamivir[J]. *Drugs*, 1999, 58: 851-860
- Dreitlein WB, Maratos J, Brocovich J. Zanamivir and Oseltamivir, Two new options for the treatment and prevention of influenza[J]. *Clin Ther* 2001, 23: 327-355
- Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B[J]. *Drugs*, 1999, 58: 101-141
- Jackson HC, Roberts N, Wang ZM, et al. Management of influenza[J]. *Clin Drug invest*, 2000, 20: 447-454
- 张印俊. 抗病毒药物的研究进展[J]. 国外医学抗生素分册, 2002, 23: 145-150
- 陶佩珍. 抗疱疹病毒药物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2003, 12: 253-257
- Patel R. Drug evaluation; Anti-infectives; Valaciclovir; development, clinical utility and potential[J]. *Exp Opin Invest Drugs*, 1997, 6: 1-17
- Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster; effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Int Med*, 1995, 123: 89-96
- Boyd MR, Safrin S, Kern ER. Penciclovir; a review of the spectrum of activity, selectivity and cross-resistance pattern[J]. *Antiviral Chem Chemother* 1993, 4(suppl 2): 3-11
- Lea AP, Bryson HM. Cidofovir[J]. *Drugs*, 1996, 52: 225-230
- Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123: 1831-1838
- Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 44: 251-261
- Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid; evidence and opinion[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 473-481
- Evans GA. The Oxazolidinones[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2002, 4: 17-27
- Zurenko GE, Gibson JK, Shinabarger DL, et al. Oxazolidinones; a new class of antibacterials[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, 1: 470-476
- Moellering RC. Linezolid; the first oxazolidinone antimicrobial [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 135-142
- Noviello S, Ianniello F, Esposito S. In vitro activity of Ly333328 (Oritavancin) against Gram-positive aerobic cocci and synergy with ciprofloxacin against enterococci[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48: 283-286
- Allen NE, Nicas TL. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2003, 26: 511-532
- Barrett JF. Oritavancin[J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2001, 2: 1039-1044
- Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin[J]. *Drugs* 2001, 61: 815-829
- Drusano G. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection; focus on telithromycin[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2001, 7(suppl 3): 24-29
- Dougherty TJ, Barrett JF. ABT-773; a new ketolide antibiotic [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10: 343-351
- Gales AC, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of the new glycolcycline, GAR-936 tested against 1203 recent clinical bacterial isolates[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000, 36: 19-36
- Chopra I. Glycolcycclines; third-generation tetracycline antibiotics[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, 1: 464-469
- 谢 轶, 余柏松. 一种新的糖肽类抗生素雷莫拉宁研究进展[J]. 国外医药抗生素分册, 2003, 24: 88-92
- Critchley IA, Blosser-Middleton RS, Jones ME, et al. Baseline study to determine in vitro activities of daptomycin against

- Gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000 - 2001[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1689-1693
- 27 Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, et al. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 1318-1323
- 28 Akins RL, Rybak MJ. Bactericidal activities of two daptomycin regimens against clinical strains of glycopeptide intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus fecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations[J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 2001, 45: 454-459
- 29 Jones RN, Hare RS, Sabatelli FJ, et al. In vitro Gram-positive antimicrobial activity of evernimicin (SCH 27899), a novel oligosaccharide, compared with other antimicrobials: a multicenter international trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47: 15-25
- 30 Kozawa O, Uematsu T, Matsuno H, et al. Pharmacokinetics of a new parenteral oligosaccharide antibiotic, SCH27899 (Ziracin), in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 917-921
- 31 Wise R. A review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy[J]. *Clin Drug Invest* 1999, 17: 365-387
- 32 Speciali A, Aleo G, Ferla K La, et al. Moxifloxacin: comparative inhibitory bactericidal activity against susceptible and resistant Gram positive bacteria[J]. *Drugs*, 1999, 58(suppl 2): 1-4
- 33 Perry CM, Ormrod D, Hurst M, et al. Gatifloxacin, a review of its use in the management of bacterial infections[J]. *Drugs*, 2002, 62: 169-207
- 34 Nakane T, Iyoke S, Sato K, et al. In vitro antibacterial activity of Du-6859a, a new fluoroquinolone [J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 1995, 39: 2822-2826
- 35 Ball P, File TM, Twynholm M, et al. Efficacy and safety of gemifloxacin 320mg once daily for 7 days in the treatment of adult lower respiratory infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18: 19-27
- 36 Bassetti M, Dembry LM, Farrel PA, et al. Antimicrobial activities of BMS-284756 compared with those of fluoroquinolones and beta-lactams against Gram-positive clinical isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 234-238
- 37 Ince D, Zhang X, Silver LC, et al. Dual targeting of DNA gyrase and topoisomerase IV: target interactions of garenoxacin (BMS-284756, T-3811ME), a new desfluoroquinolone[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 3370-3380
- 38 Wise R, Gee T, Marshall G, et al. Single dose pharmacokinetics and penetration of BMS 284756 into an inflammatory exudates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 242-244
- 39 O'Grady J, Briggs A, Atarashi S, et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of sitafloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic, in healthy male and female Caucasian subjects[J]. *Xenobiotica*, 2001, 31: 811-822
- 40 Lowe MN, Lamb HM, Gemifloxacin[J]. *Drugs*, 2000, 59: 1137-1147
- 41 Jones RN, Deshpande LM, Mutnick AH, et al. In vitro evaluation of BAL 9141, a novel parenteral cephalosporin active against oxacillin-resistant staphylococci[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50: 915-932
- 42 Malouin F, Blais J, Chamberland S, et al. RWJ-54428 (MC-02479), a new cephalosporin with high affinity for penicillin-binding proteins, including PBP2a, and stability to staphylococcal beta-lactamases[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47: 658-664
- 43 Johnson AP, Warner M, Carter M, et al. In vitro activity of cephalosporin RWJ-54428 (MC-02479) against multidrug-resistant Gram-positive cocci [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46: 321-326
- 44 Jones RN, Rhomberg PR. Comparative spectrum and activity of NVP-PDF 386 (VRC4887), a new peptide deformylase inhibitor [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 157-161
- 45 Odenholt I. Ertapenem, a new carbapenem[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10: 1157-1166
- 46 Gesser RM, McCarroll K, Teppier H, et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of serious infections caused by Enterobacteriaceae: analysis of pooled clinical trial data[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 1253-1260
- 47 Schmitz FJ, Boos M, Mayer S, et al. In vitro activity of faropenem and 21 other compounds against 385 different genetically characterized isolates of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48: 148-152
- 48 Wexler HM, Molitoris D, St John S, et al. In vitro activities of faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria[J]. *Antimicrob Agent Chemother*, 2002, 46: 3669-3675
- 49 Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs*, 2001, 61(suppl 1): 13-25
- 50 Arikan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections-current status [J]. *Expert Opin Emerging Drugs*, 2002, 7: 3-32
- 51 Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents[J]. *Clin Microbiol Rev*, 1999, 12: 40-79
- 52 Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole, A new triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36: 630-637
- 53 Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood [J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41: 78-83
- 54 Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? [J] *Intl J Clin Pract*, 2001, 55: 633-638
- 55 Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs[J]. *Clin Infect Dis*, 2000, 30: 653-657
- 56 Cornely OA, Schmitz K, Aisenbrey S. The first echinocandin, caspofungin[J]. *Mycoses*, 2002, 45(suppl 3): 56-60
- 57 Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin, the first representative of a new antifungal class[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51: 513-521
- 58 Fromtling RA. Micafungin sodium (FK-463) [J]. *Drugs Today*, 2002, 38: 245-257
- 59 Uzun O, Kocagoz S, Cetinkaya Y, et al. In vitro activity of a new echinocandin, Ly303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates[J]. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1997, 41: 1156-1157

(收稿日期: 2003-10-17)