

· 综述 ·

## 第四代喹诺酮类抗菌药物研究进展

吕瑞勤<sup>1</sup>, 郗砚彬<sup>2</sup>, 吕金玲<sup>2</sup>, 许桂郁<sup>1</sup>

(1 南京市大连山劳教所, 南京 211122; 2 北京双鹤药业股份有限公司, 北京 100102)

**[摘要]** 喹诺酮类药物在抗菌药物中一直占有很重要的地位, 近年来, 世界各国在第四代喹诺酮类药物研究开发、医药市场和临床应用等方面, 均取得了很大的进展。本文从研发、抗菌活性、药动学与药效学、不良反应等方面综述了其中具有代表性的药物进展, 包括贝西沙星、安妥沙星、西他沙星、加雷沙星、普卢利沙星、巴洛沙星、吉米沙星、帕珠沙星等。

**[关键词]** 喹诺酮类抗菌药; 抗菌活性; 耐药性; 研究进展

**[中图分类号]** R978.1      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2012)13-1485-09

### Advances in the fourth-generation fluoroquinolone antibacterial agents

LÜ Rui-qin<sup>1</sup>, XI Yan-bin<sup>2</sup>, LÜ Jin-ling<sup>2</sup>, XU Gui-yu<sup>1</sup>

(1 Nanjing Dalian Shan Re-education Through Labor Camp, Nanjing 211122, China;

2 Beijing Double Crane Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100102, China)

**[Abstract]** Fluoroquinolones play an important role in antibacterial agents. In recent years, great progress has been made in the worldwide research & development, medical markets, and the clinical application of the fourth-generation fluoroquinolones. The R&D, antibacterial activities, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and adverse reactions of the representatives of the fourth-generation fluoroquinolones were reviewed in this article, such as besifloxacin, antofloxacin, sitafloxacin, garefloxacin, prulifloxacin, balofloxacin, gemifloxacin, and pazufloxacin.

**[Key words]** fluoroquinolone antibacterial agents; antibacterial activities; drug resistance; research development

喹诺酮类抗菌药物在全球抗菌药物市场中仅次于头孢菌素类和青霉素类药物。尽管存在细菌敏感性降低和药物不良反应问题, 但其使用仍呈现上升趋势。从曲伐沙星(trovafloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)开始, 喹诺酮类药物已发展到了第四代。第四代氟喹诺酮类药物最显著的特征是抗菌谱更宽, 不仅保留了前三代抗革兰阴性菌的活性, 同时明显增强了抗革兰阳性菌的活性。经过近 10 年的发展, 涌现了更多新的喹诺酮类药物, 如吉米沙星(gemifloxacin)、巴洛沙星(balofloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、加雷沙星(garefloxacin)、贝西沙星

(besifloxacin)、安妥沙星(antofloxacin)、普卢利沙星(prulifloxacin)、欧拉沙星(olamifloxacin)、泛度沙星(fandofloxacin)等, 其中有一些药物由于存在不良反应问题, 如克林沙星(clinafloxacin) 因为其光毒性、曲伐沙星片剂(trovafloxacin, Trovan<sup>®</sup>) 及其与阿奇霉素的复方制剂(Trovan/Zithromax Compliance Pak<sup>®</sup>) 因其肝毒性、加替沙星片剂及注射剂(gatifloxacin, Tegul<sup>®</sup>) 会导致 QT 间期延长以及电解质紊乱(目前仅有市售滴眼液产品) 等, 停止了上市或者退市。本文重点综述 2000 年以后上市的第四代氟喹诺酮类代表性药物, 其基本情况见表 1。

**[作者简介]** 吕瑞勤, 男, 硕士, 工程师。联系电话: (025) 52293410, E-mail: lvruiqin@126.com。

**[通讯作者]** 郗砚彬, 男, 硕士, 主要从事新药研发工作。联系电话: (010) 64742227, E-mail: yanbinxi@tom.com。



表 1 2000 年以后上市的第四代喹诺酮类代表性药物

通用名(英文名)	结构特征	临床应用	不良反应	研发公司及日期
贝西沙星 (besifloxacin)		治疗细菌性结膜炎	眼部疼痛、视力模糊、眼涩	美国 Bausch & Lomb, 2009 年上市
安妥沙星 (antofloxacin)		治疗敏感菌引起的多种感染	潜在的心脏毒性	中科院上海药物所, 2009 年上市
西他沙星 (sitafloxacin)		严重难治性、复发性细菌感染及某些耐药菌感染	轻微皮肤光毒性、致惊厥	日本三共, 2008 年上市
加雷沙星 (garenoxacin)		呼吸道和耳鼻喉感染	不良反应低	日本富山和大正, 2007 年上市
普卢利沙星 (prulifloxacin)		对铜绿假单胞菌最有效	中枢反应, 重症肌无力	日本新药和明治, 2002 年上市
巴洛沙星 (balofloxacin)		呼吸道和泌尿道感染	白细胞减少、胃肠道反应等	日本中外制药与汽巴公司, 2001 年上市
吉米沙星 (gemifloxacin)		治疗中到重度的社区获得性肺炎有特效	神经毒性及急性脑病	韩国 LG Life Sciences, 2003 年上市
帕珠沙星 (pazufloxacin)		呼吸道和泌尿道感染	全身性固定性药疹	日本富山化学公司, 2002 年上市

## 1 贝西沙星

贝西沙星(besifloxacin)由美国博士伦(Bausch & Lomb)公司开发,商品名为Besivance™,活性成分为盐酸贝西沙星,是一种混悬滴眼剂(0.6%)。贝西沙星通过作用于革兰阳性菌和阴性菌的DNA促旋酶和拓扑异构酶IV,干扰细菌DNA的合成而起到抗菌作用<sup>[1]</sup>,2009年5月28日获得美国FDA批准,用于敏感菌引起的细菌性结膜炎的治疗。

贝西沙星对CDC棒状杆菌G群、假白喉棒状杆菌、纹带棒状杆菌、流感嗜血杆菌、结膜炎摩拉克氏菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、缓症链球菌群、溶血性葡萄球菌、口腔链球菌、肺炎链球菌、唾液链球菌等数十种细菌具有抗菌活性。贝西沙星对氨基糖苷类、大环内酯类、β-内酰胺类耐药的细菌均较为敏感。但体外试验发现,贝西沙星与其他喹诺酮类药物存在交叉耐药。该药最低杀菌浓度稀释1倍即为其最低抑菌浓度<sup>[2]</sup>。

药动学试验表明<sup>[3]</sup>,0.6%贝西沙星混悬剂眼部给药后,在家兔和猕猴眼内具有很好的通透性,吸收迅速,其药效浓度在前眼组织中可维持24h。贝西沙星对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和流感杆菌的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC<sub>90</sub>)分别是0.125, 0.25, 0.5和0.06 μg·mL<sup>-1</sup>,单次给药后,贝西沙星在人眼泪液中的C<sub>max</sub>是610 μg·g<sup>-1</sup>,24h后浓度降低至1.6 μg·g<sup>-1</sup>,明显高于各种敏感菌的MIC<sub>90</sub>, C<sub>max</sub>/MIC<sub>90</sub> ≥ 1 220, AUC<sub>(0-24h)</sub>/MIC<sub>90</sub> ≥ 2 500。对于患有细菌性结膜炎的患者双眼1天给药3次,平均最大血药浓度0.37 ng·mL<sup>-1</sup>,d 6为0.43 ng·mL<sup>-1</sup>,多次给药后,血浆消除半衰期大约7h。临床最常见的不良反应为眼部疼痛、视力模糊、眼涩<sup>[4]</sup>。

## 2 安妥沙星

安妥沙星(antofloxacin)由中国科学院上海药物研究所自主研发,转让给安徽环球药业股份有限公司,2009年4月15日由国家食品药品监督管理局批准上市,商品名为优朋®。这是我国第一个具有自主知识产权的喹诺酮类1.1类新药。其结构特征是在左氧氟沙星结构基础上,8-位增加了一个-NH<sub>2</sub>。8-NH<sub>2</sub>的引入使其抗菌活性有所提高。

体外抗菌试验结果显示,盐酸安妥沙星具有广谱的抗菌作用,对革兰阴性菌包括流感嗜血杆菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、枸橼酸杆菌、不动杆菌属、沙

门菌属等具有良好的抗菌活性;对革兰阳性球菌包括溶血性链球菌等也具有较好的抗菌作用,特别是对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)、厌氧菌中的脆弱类杆菌及分枝杆菌也有一定的抗菌作用。

胡婕慧等<sup>[5]</sup>考察了大鼠静注安妥沙星后的高胆汁药物浓度和6h胆汁累积排泄率,安妥沙星在大鼠体内的半衰期为(122.03 ± 23.03) min,给药后6h胆汁中的药物浓度高达(12.23 ± 3.25) μg·mL<sup>-1</sup>,高于多数敏感菌的MIC<sub>50</sub>,6h内胆汁累积排泄率为(3.03 ± 0.43)%(n=5)。认为胆汁排泄是安妥沙星在大鼠体内一条重要的消除途径,说明该药在治疗胆道感染方面有一定的优势。

安妥沙星口服给药后,约1~2h达到峰浓度,消除半衰期约20h,主要经肾脏代谢,人体对其具有较好的耐受性。区组随机化、双盲双模拟、平行对照的Ⅲ期临床试验结果显示,每次服药200mg,每日2次给药,7~14d的疗程结束后1d和7d,安妥沙星组痊愈率分别为85%和90%;有效率和细菌清除率均为100%;安妥沙星组与左氧氟沙星对照组的临床疗效及细菌清除率差异均无显著性意义<sup>[6]</sup>。

采用开放、非对照、单一剂量递增(50,100,200,400,500mg)的单中心临床研究,36例受试者中,只有200mg组中有1例受试者用药后6h心电图QT间期延长,24h恢复正常,不能排除与研究药物的关系,其他受试者无不良事件出现。说明安妥沙星单次应用是安全的,耐受性良好,但潜在的心脏毒性问题值得重视<sup>[7]</sup>。

## 3 西他沙星

西他沙星(sitafloxacin, DU 6859, DU-6859a, sitafloxacin hydrate)是第一制药三共株式会社开发的新型的N<sub>1</sub>-氟环丙基喹诺酮,对MRSA、铜绿假单胞菌以及类杆菌属有很强的抗菌活性。2008年1月25日日本厚生劳动省批准其片剂(50mg)和颗粒剂(10%)生产并上市,商品名为Gracevit®。临床用其一水合物,用于治疗严重难治性细菌感染、复发性感染以及某些耐药菌感染。

西他沙星具有良好的药动学特性,不良反应较少,其体外抗菌活性较大多数同类药物明显增强,这是因为其结构中含有一个顺式氟环丙胺基团,该基团的存在,使得肺炎链球菌的抗喹诺酮突变减少<sup>[8]</sup>。本品具有广谱抗菌作用,不仅对革兰阴性菌



有抗菌活性,而且显著增强了对革兰阳性菌的抗菌活性,对多种革兰阳性菌(如 MRSA、耐甲氧西林表皮葡萄球菌)、厌氧菌、分支杆菌、溃疡分支杆菌、支原体、衣原体以及奈瑟菌属等具有较强的抗菌活性。而且对临床分离的许多耐氟喹诺酮类的菌株也具有抗菌活性,研究表明其对耐左氧氟沙星分离物的 MIC<sub>80</sub> 为 0.25 mg·L<sup>-1</sup><sup>[9]</sup>, MIC<sub>90</sub> 值较其他氟喹诺酮类药物低 2~4 倍<sup>[10]</sup>。尽管本身并无抗真菌作用,但是可以增强现有抗真菌药物的活性,在治疗白色念珠菌感染中有良好效果<sup>[11]</sup>。Dhople 等<sup>[12]</sup> 推荐和利福布丁联合应用治疗麻风分支杆菌感染。Sato 等<sup>[13]</sup> 研究了几种喹诺酮类药物对巨噬细胞和肺泡上皮细胞中结核分枝杆菌的抗菌活性,发现虽然血药浓度时的西他沙星的体外抗菌活性并不高,但是其细胞内摄取比加替沙星和左氧氟沙星均较高,所以在 1/8~1/2 C<sub>max</sub> 时的抗菌活性较高。

本品口服吸收良好, I 期临床研究结果表明生物利用度达 89%, 个体差异较小, 服药 48 h 后大约有 60% 以原形随尿液排出, 重复给药对药动学影响不大, 表明西他沙星不会导致蓄积<sup>[11]</sup>。Payne 等<sup>[14]</sup> 研究了服药后肝脏中西他沙星的浓度, 24 h 后浓度低于 2 μg·mL<sup>-1</sup>, 不会导致蓄积。组织分布广, 在中枢神经系统外的多种组织中的药物浓度均高于血清药物浓度, 因此, 本品可望成为治疗呼吸道、泌尿生殖道、妇产科、皮肤软组织、眼科、术后等单一或混合细菌感染的重要药物。与氧氟沙星相比, 西他沙星具有轻微皮肤光毒性, 并且因人种而异。还有研究表明西他沙星具有致惊厥作用<sup>[15]</sup>。

#### 4 加雷沙星

加雷沙星(garenoxacin, BMS-284756, T-3811ME) 由日本富山(Toyama)公司与大正药业共同开发, 商品名为 Geninax<sup>®</sup>, 于 2007 年 8 月获得日本厚生劳动省的上市许可, 后转让给 Bristol-Myers Squibb 公司。加雷沙星是一种 6 位去氟的新型喹诺酮类药物, 对革兰阳性或阴性的厌氧菌以及需氧菌都具有活性, 体外试验表明, 与相应的 6 位-喹诺酮类化合物相比较, 细胞毒性更小, 临床应用其甲磺酸盐一水合物。成人推荐口服剂量是 400 mg, qd。适用于加雷沙星敏感的葡萄球菌属(包括 MRSA)、链球菌属、肺炎链球菌、青霉素耐药的肺炎链球菌(包括多药耐药的肺炎链球菌)、黏膜炎莫拉菌属、大肠杆菌、克雷伯杆菌属、肠道球菌、流感嗜血杆菌、嗜肺性军团杆菌、

肺炎衣原体以及肺炎支原体等引起的感染<sup>[16]</sup>。

Sentry 抗菌监护计划<sup>[17]</sup> 评价了加雷沙星对 10 种皮肤和软组织感染分离菌(11 723 例)的效果, 结果表明, 在喹诺酮类药物中, 对大多数革兰阳性菌(金葡菌、溶血性链球菌、草绿色链球菌、肠道球菌), 加雷沙星效果最强, 而对其他细菌, 如肠杆菌属、不动杆菌属, 加雷沙星与其他喹诺酮类药物效果相当。该计划还评价了加雷沙星对 40 423 例社区获得性呼吸道病原菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌以及黏膜炎莫拉菌)的抗菌效果<sup>[18-19]</sup>, 对 3 种细菌的抑菌率都达到 99.9% 以上, MIC 值在 0.06 μg·mL<sup>-1</sup> 以下, 与其他喹诺酮类药物(加替沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星)相比疗效显著。对环丙沙星或左氧氟沙星耐药的肺炎链球菌, 加雷沙星的 MIC 值提高到 1 μg·mL<sup>-1</sup>, 但仍然有 90.6% 和 97.5% 的菌株对其敏感。如果喹诺酮抗药性决定区域(quinolone resistance-determining region, QRDR)发生 3 或 4 个或更多的突变, MIC 值将提高到 2 μg·mL<sup>-1</sup> 以上。加雷沙星对于多药耐药的肺炎链球菌仍然有效。喹诺酮类药物产生耐药性的重要机制有与对萘啶酸抗药性密切相关的 DNA 促旋酶的 *GyrA* 亚基突变以及 DNA 拓扑异构酶 IV 的 *ParC* 亚基突变。Suzuki 等<sup>[20]</sup> 的研究表明, 加雷沙星还可以克服幽门螺杆菌 *GyrA* 突变导致的抗药性。

Andrews 等<sup>[21]</sup> 研究了 24 名健康志愿者口服 600 mg 单剂量的加雷沙星后, 血浆、支气管黏膜、肺泡巨噬细胞以及上皮细胞衬液中的加雷沙星浓度。4 种组织中加雷沙星的浓度均远远高于普通呼吸道病原体如流感嗜血杆菌、莫拉菌属以及肺炎链球菌的 MIC<sub>90</sub>。表明加雷沙星可以用来治疗社区获得性肺炎和慢性阻塞性肺病。Gajjar 等<sup>[22]</sup> 对健康受试者服用倍数剂量(100~1 200 mg·d<sup>-1</sup>)的加雷沙星后的安全性、耐受性及药动学进行了评价。100, 200, 400 mg·d<sup>-1</sup> 的剂量, 峰浓度和 AUC 与剂量近似成正比, 服药 4 次后达到稳态血药浓度, 随着剂量的增大, 800, 1 200 mg·d<sup>-1</sup> 的剂量, 峰浓度和 AUC 的增加值变大, 耐受性仍良好。血浆中加雷沙星的平均消除半衰期为 13.3~17.8 h, 与剂量无关。大约 30%~50% 的药物以原形随尿液排出。

与其他喹诺酮类药物相比, 加雷沙星对中枢神经系统的作用更弱, 临床使用中惊厥和眩晕不良反应更低<sup>[23]</sup>。治疗指数高, 对于肾损伤患者, AUC 增



加,峰浓度降低,半衰期延长,透析后不需追加剂量,耐受性良好<sup>[24]</sup>。与含镁、铝的抗酸剂同服,生物利用度降低。建议服用这类阳离子药物 2 h 前或者 4 h 后再服用加雷沙星<sup>[25]</sup>。与奥美拉唑同服,生物利用度不受影响<sup>[26]</sup>。加雷沙星具有良好的药动学特性,易于渗透到耳鼻喉等组织。400 mg·d<sup>-1</sup> 血浆和组织中的药物浓度高于大多数病原体的 MIC,谷浓度也高于突变保护浓度,不会诱发突变。临床研究中,加雷沙星不会产生大多数喹诺酮类药物的不良反应,如 QTc 间期延长、血糖异常以及肝损伤等,非常适于治疗上呼吸道以及下呼吸道感染<sup>[27]</sup> 以及耳鼻喉感染<sup>[28]</sup>。日本厚生劳动省药品食品安全局评价注册处审评结果的综述报告中指出加雷沙星 200 mg 片剂适应症为咽喉炎、扁桃体炎(包括扁桃体周炎和扁桃体周围囊肿)、急性支气管炎、肺炎、慢性呼吸道疾病的二次感染、中耳炎、鼻窦炎等<sup>[16]</sup>。

## 5 普卢利沙星

普卢利沙星(prulifloxacin, NM441, AF3012)由日本新药公司与明治制药公司共同开发,片剂的商品名为 Quisnon<sup>®</sup>,于 2002 年 10 月 8 日获准在日本上市,规格为每片 100 mg(以其活性代谢产物 NM394 计)。在意大利,Angelini 公司以商品名 Unidrox<sup>®</sup>上市。临床可用于治疗革兰阳性菌和阴性菌引起的肠道感染、呼吸道感染、泌尿道感染、外科感染、皮肤软组织感染、妇科及五官感染等。

作为尤利沙星(ulifloxacin, NM394, AF3013)的脂溶性前药,由于普卢利沙星结构中 7-位包含 4-(5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基-1-哌嗪基,口服后易吸收,经脂酶主要是对氧磷酶(paraoxonase)水解为尤利沙星,从而发挥广谱抗菌作用,半衰期长,适于一天一次给药<sup>[29]</sup>。目前,普卢利沙星是对大肠杆菌和铜绿假单胞菌最有效的喹诺酮类药物,并且耐药性较小,抗革兰阳性菌的效果与环丙沙星和左氧氟沙星相似<sup>[30-32]</sup>。

药动学研究表明<sup>[30-32]</sup>,健康志愿者单次服用 600 mg 的普卢利沙星后,血浆中尤利沙星平均 1 h 达到  $C_{\max}$  1.6  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,AUC 为 7.3  $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,血浆蛋白结合率大约为 45%,48 h 后分别有 17%~23% 和 17%~29% 的药物在尿液和粪便中以尤利沙星排泄,连续服用 12 d 后,相应的稳态 AUC 为 7.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,稳态  $t_{1/2}$  为 7.6 h,清除率为 193  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。进一步的研究表明<sup>[33]</sup>,单次服用不同剂量

(300,450 或者 600 mg) 的普卢利沙星后, $T_{\max}$  以及  $t_{1/2}$  的差异无统计学意义,AUC 与剂量成正比。尿药浓度高,半衰期长达 10~12 h,非常适于尿路感染的治疗。Consia 等<sup>[34]</sup> 对肺叶切除手术患者的研究表明,单次服用 600 mg 的普卢利沙星后,2,4,6,12 和 24 h 的尤利沙星的肺部浓度与血浆浓度的校正比值分别为 7.5,6.3,4.3,7.0 和 9.2,肺部浓度始终高于血药浓度。

在法国、意大利、瑞士等国已经对普卢利沙星进行了随机、多中心、双盲 III 期临床试验。600 mg 单剂量治疗急性非复杂性下尿路感染;600 mg·d<sup>-1</sup>,给药 10 d,用于治疗慢性支气管炎急性加重、复杂性下尿路感染,结果表明,其疗效不低于阳性药(环丙沙星、培氟沙星、阿莫西林/克拉维酸钾);常见的不良反应有胃肠道紊乱、腹泻、恶心以及轻度到中度的皮疹;进一步研究其在治疗多药耐药病原体感染方面的潜力以及巩固其抗菌谱具有重要意义<sup>[30-31]</sup>。临床试验表明<sup>[30-31]</sup>,普卢利沙星对 PR,QT 以及校正 QT 间期没有影响,光毒性低,与 CYP4501A1 及 1A2 同功酶作用较小,但应警惕其对中枢神经系统的不良反应,比如失眠,这在喹诺酮类药物中较为常见。有研究表明<sup>[35]</sup>,普卢利沙星可能诱发重症肌无力,这可能是因为喹诺酮类药物干扰了神经肌肉传递,应避免用于重症肌无力患者。

## 6 巴洛沙星

巴洛沙星(巴罗沙星, balofloxacin, Q-35, Baloxin, Neuroquinoron)由日本中外制药(Chugai Pharmaceutical)与汽巴公司(Ciba)联合开发,用于治疗呼吸道感染和泌尿道感染。后因公司策略转变以及药效不明显而研究中断,之后,韩国中外制药(Choongwae Pharma)取得该药品的开发权,2001 年初,用于治疗泌尿道感染的 III 期临床试验完成,2001 年 12 月被韩国药品管理局批准用于治疗泌尿道感染,商品名为 Q-Roxin<sup>®</sup>,2003 年开始进行治疗呼吸道感染的 II 期临床试验<sup>[36]</sup>。体外研究表明,与诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星以及司帕沙星相比,巴洛沙星对革兰阴性菌的抗菌效果稍优,但是巴洛沙星对革兰阳性球菌,比如粪肠球菌具有更大的抗菌活性。服药后 48 h 内有 70%~80% 的药物通过尿药排泄,非常有利于治疗泌尿道感染。

巴洛沙星以口服方式进入体内后,吸收迅速,绝对生物利用度 82%,蛋白结合率 15%。本品药代动



力学类似氧氟沙星,血浆中的 $t_{1/2}$ 长达8 h,广泛分布于各组织中,进入脑脊液的比率较高。主要由尿中排泄,少部分经胆汁排泄,其余经粪便排出<sup>[36-37]</sup>。志愿者口服100,200,400 mg的巴洛沙星后, $t_{1/2}$ 与给药剂量无关, $C_{max}$ , AUC与剂量存在明显相关性,表明巴洛沙星的体内过程为线性动力学特征;男女性别组间各药动学参数差异无统计学意义<sup>[38]</sup>。多中心、双盲双模拟、平行、随机阳性药(左氧氟沙星)对照实验表明<sup>[37]</sup>,巴洛沙星100 mg, bid, 经7~10 d治疗后,巴洛沙星组的痊愈率和有效率分别为69.23%和95.19%,与左氧氟沙星的痊愈率和有效率无明显统计学差异,两组细菌清除率分别为93.18%和90.70%,不良反应主要表现为白细胞减少、胃肠道反应、直接胆红素升高、尿检异常,未见严重不良事件发生。各指标与左氧氟沙星组比较均无显著性差异。

## 7 吉米沙星

吉米沙星(gemifloxacin, LB 20304, SB 265805, Factive®)由韩国LG Life Sciences公司研制,2003年7月首次在韩国上市,2003年4月4日由美国Oscient Pharmaceuticals公司获得FDA许可,目前有320 mg规格的片剂上市。口服qd,血药浓度大于大多数病原体的MIC,疗效稳定<sup>[39]</sup>。其7-位取代基为3-氨基-4-烷基吡咯烷,主要适应症包括呼吸道感染和泌尿道感染,用于治疗敏感菌所致的社区获得性肺炎、慢性支气管炎的急性加重、急性细菌性鼻窦炎以及急性非复杂性肾盂肾炎、非复杂性尿路感染等。治疗中到重度的社区获得性肺炎有特效,耐受性好<sup>[40]</sup>。与头孢菌素类、大环内酯类药物相比,临床疗效好,费用低<sup>[41]</sup>。推荐治疗方案为qd, 5~7 d<sup>[42]</sup>,与tid阿莫西林/克拉维酸钾(1 g/125 mg)治疗10 d的效果相当<sup>[43]</sup>。

吉米沙星对大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌以及其他多种病原体均有效,如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、莫拉菌属、肺炎衣原体、军团菌属、肠杆菌等,特别是对肺炎链球菌,其有效率是环丙沙星的30倍,莫西沙星的4~8倍,对多药耐药的肺炎链球菌仍然有效<sup>[39,44]</sup>。健康志愿者服分别用20,40,60,80,160,320,600,800 mg的吉米沙星后,均吸收迅速,1 h后达到 $C_{max}$ ,之后双指数消除, $C_{max}$ 与AUC及剂量成线性关系,末端消除相的半衰期与剂量无关,平均(7.4±2.0) h,大约25%~40%的原形药物随

尿液排出,适合一天一次给药<sup>[45]</sup>。口服320 mg的吉米沙星后,志愿者体内炎性水泡液中吉米沙星渗透率为(61.19±10.4)% ,服药后(3.40±1.7) h炎性水泡液中吉米沙星达到峰浓度(0.74±0.3) mg·L<sup>-1</sup>,足以抑制大多数病原体<sup>[46]</sup>。吉米沙星的口服生物利用度为71%,药物相互作用并不常见,但与二价或三价的抗酸剂同服,吸收减少<sup>[47]</sup>,应在服用Maalox(复方氢氧化铝氢氧化镁)前至少2 h或服用后3 h之后再服用吉米沙星<sup>[48]</sup>。人体试验表明<sup>[49]</sup>,奥美拉唑不影响吉米沙星的药动学行为,可以同服,与胆茶碱、华法林、地高辛同服不影响后者的药动学、药效学行为,不需调整剂量<sup>[50-52]</sup>。食物也不影响吉米沙星的药动学行为<sup>[53]</sup>。丙磺舒可以竞争性抑制吉米沙星的肾小管分泌<sup>[54]</sup>。与碳酸钙同服, $C_{max}$ 减小17%,AUC降低21%<sup>[55]</sup>。

吉米沙星或其他喹诺酮类药物可能会导致神经毒性以及急性脑病,应慎重评价<sup>[56]</sup>。

## 8 帕珠沙星

甲磺酸帕珠沙星(pazufloxacin mesilate)是由日本富山化学公司首先研发,其注射剂于2002年4月11日获批准在日本上市。其结构特征是7-位引入1-氨基环丙基,它通过阻碍DNA拓扑异构酶II和IV发挥作用使细菌DNA无法形成超螺旋,进一步造成染色体的不可逆损害,导致细菌细胞无法分裂繁殖<sup>[57]</sup>。

帕珠沙星具有广谱抗菌效果,对多种革兰阳性菌有明显的抗菌作用。对革兰阴性菌和厌氧菌也有很好的抗菌作用。与其他喹诺酮类药物相比,甲磺酸帕珠沙星的中枢神经系统毒性和光毒性大大降低,但是仍可能引发全身性固定性药疹<sup>[58]</sup>。

多中心试验治疗例急性呼吸道和泌尿道中重度细菌性感染患者,帕珠沙星组和左氧氟沙星组(对照组),每日用药2次,疗程7~10 d。结果显示,疗程结束时帕珠沙星组与左氧氟沙星组的总痊愈率和总有效率、治疗呼吸系统感染的痊愈率和有效率、治疗泌尿系统感染的痊愈率和有效率、细菌阴转率和清除率、不良反应发生率等结果的差异均无统计学意义<sup>[59]</sup>。王宪刚等<sup>[60]</sup>通过比较300和500 mg甲磺酸帕珠沙星注射液临床药动学/药效学(PK/PD)参数,指出当血药浓度达稳态后,甲磺酸帕珠沙星300与500 mg每12 h(q12h)静滴对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)和肺炎链球菌的AUC<sub>0-24h</sub>/



MIC<sub>50</sub>分别为215.36与309.60和107.68与154.80, C<sub>max</sub>/MIC<sub>50</sub>分别是57.52与81.28和28.76与40.64, 对铜绿假单胞菌的 AUC<sub>0-24h</sub>/MIC<sub>50</sub>和 C<sub>max</sub>/MIC<sub>50</sub>均分别大于100和10, 显示帕珠沙星对这几种细菌可能具有良好疗效。但对MRSA、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌的 AUC<sub>0-24h</sub>/MIC<sub>50</sub>均远小于100, C<sub>max</sub>/MIC<sub>50</sub>小于或接近10, 表明帕珠沙星对这几种细菌不易取得明显效果, 且未发现给药剂量500 mg 优于300 mg。从用药安全性和药物经济学角度综合考虑, 推荐临床用药方案为300 mg, q12h 静滴。

## 9 结语

第四代喹诺酮类药物由于抗菌谱广、药动学特征优良、不良反应较少、交叉耐药性低等特点, 在临床应用中备受关注, 尤其是在药物滥用、细菌抗药性现象日益严重的情况下, 更加引起了制药企业和医药工作者的兴趣。本文中涉及8种药物都是近年来各国上市的具有代表性的第四代喹诺酮类药物, 但还有更多正在开发的药物。未来喹诺酮类药物的发展, 可以通过组合化学、构效关系研究, 借助计算机辅助药物设计和高通量筛选, 开发出更多高效、低毒的新型喹诺酮类药物; 同时, 加大对耐药性机制的研究, 对于开发抗耐药细菌的药物具有重要意义, 如加雷沙星、西他沙星、欧拉沙星对多种耐药细菌仍有效; 另外, 在现阶段临床合理用药和开发新适应症也具有现实的意义, 比如吉米沙星治疗中到重度的社区获得性肺炎有特效, 加雷沙星可以用来治疗社区获得性肺炎和慢性阻塞性肺病, 安妥沙星可以用于胆道感染, 西他沙星可联合用于深部真菌感染等; 关注传统喹诺酮类药物新的不良反应的同时, 临床研究者也应充分关注新型喹诺酮类药物在临床应用中出现的不良反应, 传统喹诺酮类药物的不良反应主要有胃肠道反应、光毒性引起的变态反应、关节软骨反应、中枢系统反应、心血管系统反应、肝肾毒性等, 新型喹诺酮类药物中, 普卢利沙星引起的重症肌无力、安妥沙星的潜在心脏毒性、吉米沙星可能产生神经毒性和急性脑病等应引起关注。

相信随着对喹诺酮类药物构效关系、耐药机制、临床应用的不断深入研究, 人们会开发出更多高效、优良的喹诺酮类药物, 同时, 对于老药, 发现其新的适应症, 开发新的剂型以改良其药动学特征, 也具有非常重要的意义。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] CAMBAU E, MATRAT S, PAN XS, *et al.* Target specificity of the new fluoroquinolone besifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(3): 443-450.
- [2] HAAS W, PILLAR CM, ZURENKO GE, *et al.* Besifloxacin, a novel fluoroquinolone, has broad-spectrum *in vitro* activity against aerobic and anaerobic bacteria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(8): 3552-3560.
- [3] PROKSCH JW, GRANVIL CP, SIOU-MERMET R, *et al.* Ocular pharmacokinetics of besifloxacin following topical administration to rabbits, monkeys, and humans [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(4): 335-344.
- [4] KARPECKI P, DEPAOLIS M, HUNTER JA, *et al.* Besifloxacin ophthalmic suspension 0.6% in patients with bacterial conjunctivitis: A multicenter, prospective, randomized, double-masked, vehicle-controlled, 5-day efficacy and safety study [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(3): 514-526.
- [5] 胡婕慧, 谢林, 刘晓东, 等. HPLC法测定大鼠血浆和胆汁中安妥沙星浓度及其药代动力学 [J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37(2): 153-156.
- [6] 杨春, 袁哲, 黄文祥, 等. 盐酸安妥沙星片剂与盐酸左氧氟沙星片剂随机、双盲、双模拟治疗急性呼吸道感染的Ⅲ期临床研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2009, 34(5): 316-318.
- [7] 吕媛, 肖永红, 刘燕, 等. 单次口服盐酸安妥沙星片在健康人体的耐受性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 24(1): 17-20.
- [8] OKUMURA R, HIRATA T, ONODERA Y, *et al.* Dual-targeting properties of the 3-aminopyrrolidyl quinolones, DC-459a and sitafloxacin, against DNA gyrase and topoisomerase IV: contribution to reducing *in vitro* emergence of quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 62(1): 98-104.
- [9] TOUYAMA M, HIGA F, NAKASONE C, *et al.* *In vitro* activity of sitafloxacin against clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* with defined amino acid substitutions in QRDRs of gyrase A and topoisomerase IV [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 58(6): 1279-1282.
- [10] OKUDA J, RAMAMURTHY T, YAMASAKI S. The potent antibacterial activity of Sitafloxacin against fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Vibrio cholerae* O1 [J]. *Microbiol Immunol*, 2007, 51(4): 467-469.
- [11] Sitafloxacin: DU 6859, DU 6859A, Gracevit, sitafloxacin hydrate [J]. *Drugs in R&D*, 2003, 4(1): 61-68.
- [12] DHOPLA AM, NAMBA K. *In vivo* susceptibility of *Mycobacterium leprae* to sitafloxacin (DU-6859a), either singly or in combination with rifampicin analogues [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21(3): 251-255.
- [13] SATO K, TOMIOKA H, SANO C, *et al.* Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines [J]. *J Antimi-*



- croh Chemother*,2003, 52(2):199-203.
- [14] PAYNE GS, COLLINS DJ, LOYNDS P, *et al.* Quantitative assessment of the hepatic pharmacokinetics of the antimicrobial sitafloxacin in humans using *in vivo* Fmagnetic resonance spectroscopy [J]. *Br J Clin Pharma*,2005, 59(2):244-248.
- [15] HORI S. Convulsant activity of sitafloxacin and its interactions with anti-inflammatory drugs in mice [J]. *J Infect Chemother*, 2009, 15(4):266-268.
- [16] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on deliberation results [EB/OL]. [2009-12-25]. <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Geninax.pdf>.
- [17] FRITSCHER TR, SADER HS, JONES RN. Potency and spectrum of garenoxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1999-2004) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2007, 58(1):19-26.
- [18] JONES RN, FRITSCHER TR, SADER HS, *et al.* Activity of garenoxacin, an investigational des-F(6)-quinolone, tested against pathogens from community-acquired respiratory tract infections, including those with elevated or resistant-level fluoroquinolone MIC values [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2007, 58(1):9-17.
- [19] JONES RN, SADER HS, STILWELL MG, *et al.* Garenoxacin activity against isolates from patients hospitalized with community-acquired pneumonia and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2007, 58(1):1-7.
- [20] SUZUKI H, NISHIZAWA T, MURAOKA H, *et al.* Sitafloxacin and garenoxacin may overcome the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* with *gyrA* mutation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2009, 53(4):1720-1721.
- [21] ANDREWS J, HONEYBOURNE D, JEVONS G, *et al.* Concentrations of garenoxacin in plasma, bronchial mucosa, alveolar macrophages and epithelial lining fluid following a single oral 600 mg dose in healthy adult subjects [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(3):727-730.
- [22] GAJJAR DA, BELLO A, GE Z, *et al.* Multiple-dose safety and pharmacokinetics of oral garenoxacin in healthy subjects [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,2003, 47(7):2256-2263.
- [23] NAKAMURA T, FUKUDA H, MORITA Y, *et al.* Pharmacological evaluation of garenoxacin, a novel des-F(6)-quinolone antimicrobial agent: effects on the central nervous system [J]. *J Toxicol Sci*,2003, 28(1):35-45.
- [24] KRISHNA G, GAJJAR D, SWAN S, *et al.* Garenoxacin pharmacokinetics in subjects with renal impairment [J]. *Curr Med Res Opin*,2007, 23(3):649-657.
- [25] KRISHNA G, KISICKI JC, OLSEN S, *et al.* Effect of an aluminum- and magnesium-containing antacid on the bioavailability of garenoxacin in healthy volunteers [J]. *Pharmacotherapy*,2007, 27(7):963-969.
- [26] KRISHNA G, KISICKI JC, OLSEN S, *et al.* The effect of omeprazole on the bioavailability and safety of garenoxacin in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharm*,2007, 47(5):628-632.
- [27] TAKAGI H, TANAKA K, TSUDA H, *et al.* Clinical studies of garenoxacin [J]. *Int J Antimicrob Agents*,2008, 32(6):468-474.
- [28] SUZUKI K, KURONO Y, KOBAYASHI T, *et al.* [Antimicrobial susceptibility surveillance of recent isolates from otorhinolaryngological infections to garenoxacin and other antimicrobial drugs] [J]. *Jpn J Antibiot*,2009, 62(2):71-78.
- [29] MATERA MG. Pharmacologic characteristics of prulifloxacin [J]. *Pulm Pharmacol Ther*,2006, 19 Suppl 1:20-29.
- [30] GIANNARINI G, TASCINI C, SELLI C. Prulifloxacin: clinical studies of a broad-spectrum quinolone agent [J]. *Fut Microbiol*, 2009, 4(1):13-24.
- [31] KEAM SJ, PERRY CM. Prulifloxacin [J]. *Drugs*,2004, 64(19):2221-2234; discussion 2235-2226.
- [32] GIANNARINI G, TASCINI C, SELLI C. Prulifloxacin: clinical studies of a broad-spectrum quinolone agent [J]. *Fut Microbiol*, 2009, 4:13-24.
- [33] PICOLLO R, BRION N, GUALANO V, *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration [J]. *Arzneimittel-Forschung*,2003, 53(3):201-205.
- [34] CONCIA E, ALLEGRANZI B, CIOTTOLI GB, *et al.* Penetration of orally administered prulifloxacin into human lung tissue [J]. *Clin Pharm*,2005, 44(12):1287-1294.
- [35] ROSSI M, LUSINI G, BIASELLA A, *et al.* Prulifloxacin as a trigger of myasthenia gravis [J]. *J Neurol Sci*,2009, 280(1-2):109-110.
- [36] ALKSNE L. Balofloxacin Choongwae [J]. *Curr Opin Investig Drugs*,2003, 4(2):224-229.
- [37] 张道友,刘丽秋,腊岩等. 巴洛沙星片治疗泌尿系统细菌感染性疾病多中心、随机、双盲、阳性药平行对照临床试验 [J]. 中国抗生素杂志,2008, 33(7):433-437.
- [38] 隋因,郭涛,颜明等. 单剂量巴洛沙星片在健康人体的药代动力学 [J]. 中国临床药理学杂志,2008, 24(1):55-58.
- [39] BLONDEAU JM, MISSAGHI B. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone [J]. *Expert Opin Pharmacother*,2004, 5(5):1117-1152.
- [40] LODE HM, SCHMIDT-IONAS M, STAHLMANN R. Gemifloxacin for community-acquired pneumonia [J]. *Exp Opin Invest Drugs*,2008, 17(5):779-786.
- [41] BHAVNANI SM, AMBROSE PG. Cost-effectiveness of oral gemifloxacin versus intravenous ceftriaxone followed by oral cefuroxime with/without a macrolide for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*,2008, 60(1):59-64.
- [42] TILLOTSON GS. Role of gemifloxacin in community-acquired pneumonia [J]. *Exp Rev Anti-infect Therapy*,2008, 6(4):405-418.
- [43] LEOPHONTE P, FILE T, FELDMAN C. Gemifloxacin once daily for 7 days compared to amoxicillin/clavulanic acid thrice daily for 10 days for the treatment of community-acquired pneumonia of suspected pneumococcal origin [J]. *Res Med*,2004, 98(8):708-720.
- [44] LOWE MN, LAMB HM. Gemifloxacin [J]. *Drugs*,2000, 59(5):1137-1147; discussion 1148.
- [45] ALLEN A, BYGATE E, OLIVER S, *et al.* Pharmacokinetics and tolerability of gemifloxacin (SB-265805) after administration



- of single oral doses to healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(6): 1604-1608.
- [46] GEE T, ANDREWS JM, ASHBY JP, et al. Pharmacokinetics and tissue penetration of gemifloxacin following a single oral dose [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 47(4): 431-434.
- [47] BHAVNANI SM, ANDES DR. Gemifloxacin for the treatment of respiratory tract infections: *in vitro* susceptibility, pharmacokinetics and pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(5): 717-740.
- [48] ALLEN A, VOUSDEN M, PORTER A, et al. Effect of Maalox on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(6): 504-511.
- [49] ALLEN A, VOUSDEN M, LEWIS A. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral gemifloxacin in healthy volunteers [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(6): 496-503.
- [50] DAVY M, ALLEN A, BIRD N, et al. Lack of effect of gemifloxacin on the steady-state pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(6): 478-484.
- [51] DAVY M, BIRD N, ROST KL, et al. Lack of effect of gemifloxacin on the steady-state pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(6): 491-495.
- [52] VOUSDEN M, ALLEN A, LEWIS A, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between gemifloxacin and digoxin in healthy elderly volunteers [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(6): 485-490.
- [53] ALLEN A, BYGATE E, CLARK D, et al. The effect of food on the bioavailability of oral gemifloxacin in healthy volunteers [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16(1): 45-50.
- [54] LANDERSDORFER CB, KIRKPATRICK CM, KINZIG M, et al. Competitive inhibition of renal tubular secretion of gemifloxacin by probenecid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(9): 3902-3907.
- [55] PLETZ MW, PETZOLD P, ALLEN A, et al. Effect of calcium carbonate on bioavailability of orally administered gemifloxacin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(7): 2158-2160.
- [56] BARRETT MJ, LOGIN IS. Gemifloxacin-associated neurotoxicity presenting as encephalopathy [J]. *Ann Pharm*, 2009, 43(4): 782-784.
- [57] MINAMI S, HATTORI R, MATSUDA A. [Pharmacological properties and expected clinical role of an injectable new quinolone antibiotic, pazufloxacin mesilate] [J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2003, 122(2): 161-178.
- [58] SAWADA Y, NAKAMURA M, TOKURA Y. Generalized fixed drug eruption caused by pazufloxacin [J]. *Acta Derm Venereol*, 2011, 91(5): 600-601.
- [59] 苗佳, 梁德荣, 罗柱, 等. 甲磺酸帕珠沙星治疗急性细菌性感染的随机对照多中心临床研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(1): 140-143.
- [60] 王宪刚, 苗佳, 梁德荣, 等. 甲磺酸帕珠沙星注射液临床药代动力学/药效学研究 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2009, 40(4): 689-693.

编辑: 杨青 / 接受日期: 2011-12-20

(上接第 1461 页)

可能会给结果造成一定的误差,甚至会给出错误的结论。因此,本实验选择了超速离心的方法进行体外释放试验研究,在实验具体操作过程中,选择在不同的时间点加入样品,最终一并取样,同时离心,尽量使样品保持平行一致,但该方法始终无法避免离心时间所造成的误差。

为了说明 rHV2 CS 纳米粒的释放特性,作者根据壳聚糖易溶于弱酸的特性,选择 pH 4.5 的乙酸缓冲液和 pH 6.8 的磷酸缓冲液作为释放介质,进行对比实验。结果表明: rHV2 纳米粒在 pH 6.8 缓冲液中,1 h 内突释较 pH 4.5 缓冲液为少,前者的突释为 15.67%,后者为 27.25%,随后二者的释放均趋缓,两者在 2 h 内突释均小于 40%,纳米粒在乙酸缓冲液中的累积释放百分数明显高于磷酸缓冲液。释放结果表明纳米粒具有缓释效果,可起到保护药物、延缓鼻腔吸收的作用。

在体蟾蜍上腭模型法研究药物鼻黏膜毒性,简便易行,适用面广,结果可靠,是一种比较理想的鼻腔纤毛毒性的评价方法。盐酸普奈洛尔为  $\beta$ -受体

阻断类药物,具有较强的鼻纤毛毒性,因此选其作为阳性药物<sup>[5]</sup>。

## [参 考 文 献]

- [1] RUBIANA MM, MARIA CCU, PRISCILA OC, et al. Liposomes and micro/nanoparticles as colloidal carriers for nasal drug delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2006, 3(3): 275-285.
- [2] 张玉杰,王筱亮,吴建梅,等. 重组水蛭素-2 脂质体的制备及大鼠鼻腔给药药代动力学 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(9): 801-804.
- [3] 何文,匡长春,张洪,等. 壳聚糖的分子参数对载药壳聚糖纳米粒体外性质的影响研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(6): 438-453.
- [4] ROCIO FU, PILAR C, CARMEN RL, et al. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10): 1576-1581.
- [5] 蒋新国,张奇志,张奕,等. 普萘洛尔鼻用制剂的纤毛毒性 [J]. *药学报*, 1999, 34(6): 471-474.
- [6] 龚露,胡鲲,杨先乐. 恩诺沙星壳聚糖纳米粒的制备及其体外释放特性的研究 [J]. *上海海洋大学学报*, 2009, 18(3): 321-326.

编辑: 周卓 / 接受日期: 2012-01-20

