

普卢利沙星 —— 新一代氟喹诺酮类抗菌药

贺娟*, 夏培元**

(第三军医大学第一附属医院药理学部、国家药品临床研究基地, 重庆 400038)

【摘要】 普卢利沙星(NM441)是氟喹诺酮类抗菌药物 NM 394 的前体药物。体内实验和临床研究表明, NM441 对 G⁺ 菌和 G⁻ 菌均具有强的广谱抗菌活性, 安全性较好, 适用于呼吸、泌尿等多种组织和器官系统细菌感染的治疗。并对其药物动力学、药理作用和临床应用等方面的研究进行了简要总结。

【关键词】 普卢利沙星; 氟喹诺酮; 药物动力学

【中图分类号】 R979.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-7878(2006)01-0005-04

Prulifloxacin, A New Quinolone Antibacterial Drug

HE Juan, XIAPei-yuan

(The First Hospital Affiliated with Third Military Medical University of PLA, Chongqing 400038, China)

【ABSTRACTS】 Prulifloxacin (NM441) is a prodrug of thiazeto-quinoline carboxylic acid derivative of NM394. In vitro and in vivo experiment and clinical research have proved that NM441 has both safety and efficacy against both G⁺ and G⁻ bacterium. NM441 is effective in the treatment of bacterial infections in respiratory apparatus, urinary system and other tissues or organs. This article briefly reviewed the current investigation progress of NM441 in pharmacokinetics, pharmacological action and clinical application.

【KEY WORDS】 Prulifloxacin; Quinolone; Pharmacokinetic

普卢利沙星(prulifloxacin, 代号 NM 441 或 AF 3 012), 是日本新药公司和明治制药公司于 80 年代末期共同研制开发的第 4 代氟喹诺酮类抗菌药。目前, 普卢利沙星已在日本和意大利上市, 南韩和美国正对其进行二期临床研究。本品化学结构为 (±)-6-氟-1-甲基-7-[4-(5-甲基-2-氧-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基-1-哌嗪基]-4-氧-4-氢-[1, 3]噁嗪[3, 2-]喹啉-3-羧酸, 见图 1。在体内经双氧酶水解去除 C₇ 位上的 5-甲基-2-氧-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基, 成为具有抗菌活性的 NM 394, 其结构见图 2。

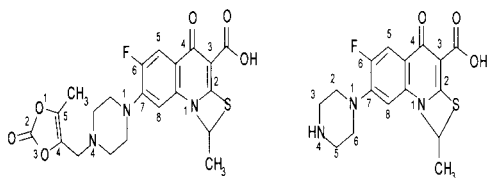


图 1 NM 441 结构图 图 2 NM 394 结构图

结构中 C₆ 位的氟原子和 C₇ 位的哌嗪基是其抗菌活性的官能团^[1]。普卢利沙星 C₇ 位上基团的不同, 使其口服后易被肠道吸收, 生物利用度较 NM

394 明显提高, 口服同等剂量的 NM 394 的血浆峰浓度仅为普卢利沙星的 0.25。本文对其药物动力学、药理作用和临床应用研究概况进行简要总结。

1 动物药物动力学研究

1.1 单剂量口服 给大鼠、狗和猴单剂口服 ¹⁴C-普卢利沙星(¹⁴C 的 NM 441) 20 mg/kg 的研究发现, ¹⁴C-NM 441 主要在小肠上部吸收, 除小部分在肠膜代谢外, 大部分经门静脉进入肝脏后代谢为 NM394。血药浓度达峰时间为 0.7 ~ 3.3 h, 然后呈两倍指数性下降。狗服药后 NM394 的血浆峰浓度为 2.39 μg/mL, t_{1/2} 为 6.19 h, 半寿(衰)期大于依诺沙星和氧氟沙星^[2]。3 种动物静脉推注 ¹⁴C-NM 394 5 mg/kg, 消除半寿(衰)期分别为 4.2、5.8 和 7.0 h, 与口服消除半衰期基本一致^[3]。大鼠服药后的 24h 内, 35% 的药物经胆汁排泄, 小部分被重吸收。普卢利沙星在体内的分布广泛快速, 大鼠给药后 0.5 h, 放射活性物浓度以肝脏和肾最高, 其次是脾、胰脏、肺、下颌腺, 大脑和小脑最低, 1 h 后体内多数组织中的放射活性物浓度达峰值。服药后 96 h 排泄的代谢物分析显示, 普卢利沙星的主要代谢物是 NM 394, 占排泄代谢物 96% ~ 98%。粪、尿是其主要的排泄途径, 其中粪便 64% ~ 75%、尿 22% ~ 32%^[4]。普卢利沙星

作者简介: *贺娟 (1981-), 女, 硕士研究生。研究方向: 感染性疾病的防治。联系方式: E-mail:hheej-2006@yahoo.com.cn.
**夏培元 (指导老师), 男, 教授, 博士生导师。

的基本代谢物形式包括 NM 394 的酰基葡萄糖苷酸、乙二胺形式、二醇形式和氨基形式, 仅在猴尿液中出现 NM 394 的氧化物形式。值得注意的是, NM 394 在正常大鼠的肾清除率高于肾小球滤过率, 但肾功能不全大鼠的累积肾排泄量比正常大鼠减少 14% ~ 22%^[5]。

大鼠、家兔、狗和猴单剂口服 普卢利沙星, 与静脉注射同等含量 NM 394 相比, 本品的绝对生物利用度分别为 38.9%, 9.06%、42.2% 和 24.9%^[6]。小鼠单剂口服本品 20 mg/kg, 0.5 h 后血浆 NM394 达峰浓度 0.83 μg/mL, $t_{1/2}$ 为 2.19 h^[2]。胆汁中 NM 394 的浓度为血药浓度的 30~60 倍, 胆汁清除率在 P-gp (P 糖蛋白) 基因缺乏的小鼠和正常小鼠无明显差异。NM 394 在小鼠脑组织中浓度很低, 但同时服用环孢菌素 A 时有所提高^[7]。

1.2 多剂量口服 大鼠灌胃本品 20 mg/kg, qd, 连续 21 d, 每次服药后 6 h 检测的血药浓度值为一常数, 尿液和粪便中药物平均浓度和单一给药的浓度没有明显差异, 但皮肤和骨骼中的药物消除时间延长。研究显示雄性大鼠重复给予本品 20~200mg/kg 对肝脏药物代谢酶活性无影响; 妊娠鼠每次给药后 0.5 h 测定胎鼠的平均药物浓度, 仅为给药剂量的 0.01%, 明显低于母体; 泌乳鼠的乳液中药物浓度平均高于体内血药浓度。提示普卢利沙星多次重复给药的药动力学无明显变化, 无明显蓄积, 不易通过胎盘屏障^[7]。

2 人体药动力学研究

健康男性志愿者单剂量口服 400 mg, 安全且耐受性好^[8-9], 药动学过程与动物实验结果相符, 主要由小肠上部吸收, 在双氧酶作用下于门脉血管和肝脏中脱侧链转变为 NM394, 继而分布于全身^[10]。健康成人空腹分别口服本品 100、200 和 400mg 后, 血浆中 NM394 浓度和 AUC 随剂量依赖性增加, 峰值浓度出现服药后 0.5~1 h, 分别为 0.68、1.09 和 1.88 μg/mL。 $t_{1/2}$ 为 7.7~8.9 h, 且不受不同给药剂量的影响。唾液中 NM394 的平均浓度接近血浆药物浓度的 20%, 口服 NM 441 200 mg 后 1~5 h, 拔牙伤口处的流出液中药物浓度为 0.15~0.97 μg/mL^[11]。食物对普卢利沙星的吸收可发生明显影响。健康志愿者饭前服本品 200 mg, C_{max} 为 1.02 μg/mL; 饭后服 C_{max} 为 0.82 μg/mL, AUC 值和尿中排出量几乎与空腹服药时相同, 仅 t_{max} 略有延长。饭前服分布至唾液的药物浓度 C_{max} 为 0.19 μg/mL, 与饭后服 C_{max} 值相同。本品在入胆汁及胆囊组织中能充分转化为 NM

394, 故即使有胆部疾病, 对胆汁排泄途径的影响也不大^[12]。肺中平均药物浓度为血浆药物浓度的 5 倍, 提示本品可作为治疗慢性支气管炎急性发作 (AECB) 的药物^[13]。

健康成人单剂口服本品 100、200 和 400 mg, 服药后 48 h NM 394 尿中的排泄量分别为给药剂量的 46.0%、38.3% 和 30.6%, 其它形式代谢物约占 7%^[14]; 对 400 mg 组 72 h 内粪便的测定发现, NM 394 和本品排泄率分别为 52.9% 和 4.2%^[10]。另一项分别口服本品 300、450 和 600 mg 的试验显示, 本品在 0.75~1 h 内被迅速吸收, 血中 NM 394 的峰浓度为 1.0~1.6 μg/mL, AUC₀₋ 为 5~7.3 μg/(mL·h), 与剂量成正比。尿液中药物浓度高, $t_{1/2}$ 长达 10.6~12h, 提示治疗尿路感染, 口服, qd, 普卢利沙星就可获得满意疗效^[9]。患阻塞性黄疸或肝功能障碍的病人, 口服 200 mg 单剂量后, 在胆汁中葡萄糖苷酸共轭物与未转化药物的比率为 0.26±0.08, 表明本品可作为一个潜在的治疗胆道感染的药物。高龄患者服用本品时, $t_{1/2}$ 延长, AUC 增加, 尿中 NM 394 的排泄率降低; 肾功能损伤患者, $t_{1/2}$ 和 AUC 随肾功能的损伤程度的增加而增加。

多剂量口服时, 给药的吸收率较单剂量有所降低^[10], 如给予本品 300 mg, bid, 连续 13 d, 每次给药 48 h 后测得 NM 394 的平均尿排泄率为 49%, 大于单剂量给药; 每次 150 mg, bid, 连续服用 7 d 无蓄积作用, 且第 4 d 和第 7 d 测出的血药浓度几乎相同^[15]。本品 600 mg, qd, 服药后约 1 h 达到稳态平均峰血浓度 1.99 μg/mL, $t_{1/2}$ 为 10 h^[9]。

3 药物相互作用

普卢利沙星的药物相互作用研究仍不充分, 初步的研究表明, 与铝制剂同时服用会影响其吸收, 但于用药 1~2 h 后再服用铝制剂, 则几无影响^[15]。牛奶也可降低其吸收, 可能与牛奶中的钙有关^[16]。H₂ 受体拮抗剂 (西米替丁) 和质子泵抑制剂 (PPI) 能使胃内 pH 值升高, 合用时将减少本品的吸收。丙磺舒可使本品的 $t_{1/2}$ 延长至 10 h, AUC 增加, 尿中排泄率降至 20%。本品与茶碱合用时, 可使后者的血药浓度增加, 与苯乙酸类、丙酸类非甾体镇痛抗炎药合用, 有可能出现痉挛, 因此严禁与芬布芬、氟比洛芬合用。

4 安全性研究

4.1 心脏毒性 本品和 NM 394 的心脏毒性较低。狗口服本品 150 mg/kg, qd, 连续 5 d, 结果显示

心脏 Q-TC 间隙没有明显改变,对 HERG 电流的阻断作用也明显低于环丙沙星和莫西沙星^[17]。家兔分别静脉滴注本品、司帕沙星、加替沙星和左氧氟沙星 4 mg/kg·min,结果显示司帕沙星和加替沙星能使家兔 Q-TC 间隙延长,加替沙星尚能引起心室早搏,而本品和左氧氟沙星则无上述情况发生^[18]。

4.2 神经系统毒性 小鼠口服本品 1 000 mg/kg 后,一般体征、总体行为和运动协调性等无明显改变,对由乙烯巴比妥钠所致睡眠亦无明显影响,未见有镇痛或抗痉挛效果。对豚鼠不产生局麻作用,亦不影响卡巴胆碱(carbachol)诱导的豚鼠呼吸肌收缩^[19]。对电刺激神经引起的兔隔离肌收缩无任何影响。单独使用本品不引起惊厥,对荷包牡丹碱(bicuculline)和戊四氮(pentetrazole)引起的惊厥、电刺激休克无增强作用。但与芬布芬(fenbufen)或茶碱合用时可引起阵挛性和强直性惊厥,甚至死亡。其机制是 NM 394 可抑制中枢神经系统 GABA(γ-氨基丁酸、γ-氨基酪酸)受体,NSAID(非甾体抗炎药)可增强其抑制,导致痉挛发生^[16]。

4.3 生殖发育毒性及其它 从分娩前 17 d 直至分娩后 4 d,重复给予妊娠大鼠口服本品 30、100 和 300 mg/kg,100 和 300 mg/kg 组在受孕期出现厌食、哺乳期出现盲肠增大增重现象。哺乳期 300mg/kg 组食物消耗增加。本品对第 1 代和第 2 代胎鼠的生命体征和产后发育均无任何影响^[20]。大鼠口服本品 1 000 mg/kg 13 周或 3000 mg/kg 4 周,股骨关节软骨处均可出现软骨细胞聚集、小型空腔和纤维组织增生^[21]。大鼠和兔灌胃口服本品的实验显示本品对胃肠粘膜均无致溃疡作用^[17]。但大鼠每日灌本品 3 000 mg/kg,在给药后第 1 天尿液中即出现大量环状棕色的 NM 394 结晶,第 2 天出现在肾小管中,肾小管病变随服药天数增加日趋严重^[22]。

5 抗菌作用

与大多数氟喹诺酮类药物一样,本品的抗菌机制是通过 NM 394 抑制细菌 DNA 回旋酶的活性^[1]。NM 394 在体外实验中显示出很强的广谱抗菌活性,对 G⁺ 菌、G⁻ 菌、厌氧菌、军团菌、衣原体和支原体等均有效^[23]。对金黄色葡萄球菌、肠杆菌科和假单胞菌属的杀菌作用为 NM394 > 环丙沙星 > 加替沙星 > 左氧氟沙星^[24]。对多数 G⁺ 的活性与氧氟沙星和环丙沙星相当,低于司帕沙星^[25]。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌的 MIC₈₀ 值为 0.5 μg/mL,肺炎链球菌的 MIC₈₀ 值为 2 μg/mL,粪肠球菌的 MIC₈₀ 值为 4 μg/mL^[26]。对多数 G⁻ 菌的活性与环丙沙星相当,

对化脓链球菌的活性等同于司帕沙星;对黏质沙雷菌的 MIC₈₀ 值为 0.25 μg/mL,铜绿假单胞菌的 MIC₈₀ 值为 2 μg/mL;对大肠杆菌、肺炎杆菌、阴沟肠杆菌的 MIC₈₀ 值均低于 0.06 μg/mL;对流感嗜血杆菌的 MIC₉₀ 值为 0.15 μg/mL,肺炎克雷伯菌的 MIC₉₀ 值为 0.12 μg/mL,卡他莫拉菌的 MIC₉₀ 值为 0.06 μg/mL^[24]。NM 394 的抑菌作用为依诺沙星的 2~8 倍,酸性介质中抗菌作用减弱,pH 5.5 时 NM 394 对大肠埃希氏菌和铜绿假单胞菌的 MIC 为 pH 7.0 时减小 1/4~1/16 倍。

小鼠实验感染模型的研究显示,对金色葡萄球菌引起的全身感染,本品的疗效与氧氟沙星相同,为环丙沙星的 2 倍,ED₅₀ 为 4.40 mg/kg;对化脓性链球菌和肺炎链球菌的 ED₅₀ 分别为 22.0 和 23.0 mg/kg;对大肠埃希菌引起的尿路感染,本品的疗效优于氧氟沙星和环丙沙星;治疗肺炎克雷伯杆菌呼吸道感染的 ED₅₀ 为 0.981mg/kg,等同于氧氟沙星,是环丙沙星的 2 倍;对链球菌属感染的疗效是氧氟沙星的 2~3 倍,是环丙沙星的 5 倍。对肺炎克雷伯杆菌、粘质沙雷菌、铜绿假单胞菌感染的 ED₅₀ 值分别为 0.05 mg/kg、1.95 mg/kg 和 24.95 mg/kg,治疗效果为氧氟沙星和环丙沙星的 2~4 倍。对全身感染的治疗效果为依诺沙星的 3~7 倍^[27]。

6 临床试验及安全性

日本一项 2 092 例的临床试验结果显示,普卢利沙星对各种感染的有效率为 85.6%,其中呼吸道感染为 85.1%、感染性肠炎为 97.9%、尿路感染为 82.6%、化脓性疾患为 90.0%(扁桃体炎、扁桃周围脓肿为 84.6%、浅表性化脓性疾病为 94.0%)、外科感染为 86.3%、胆道感染为 91.7%、妇科感染为 91.9%、耳鼻喉科感染为 77.0%、眼科感染为 88.9%、口腔感染为 74.6%^[28]。另一项治疗细菌性肺炎的双盲研究对比了本品(300 mg, bid)和氧氟沙星(200 mg, tid)的疗效和副作用,结果本品和氧氟沙星的临床有效率分别为 96.5% 和 93.0%;细菌清除率分别为 90.3% 和 95.2%;不良反应发生率分别为 2.1% 和 3.3%^[18]。此外,在评价本品治疗慢性支气管炎急性发作(AECB)的研究中^[29],117 例患者口服本品,600 mg,qd;118 例患者口服环丙沙星,500 mg,bid,均服用 10 d。两组的临床治愈率分别为 84.7% 和 85.0%,95.0% 置信区间证明治疗有效。两种药物均能清除体内的多种常见的病原菌,包括流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌和铜绿

假单胞菌。与环丙沙星进行的治疗复杂尿路感染对照研究显示, 257 例患者中的 127 例患者接受本品, 600 mg, qd ; 130 例患者接受环丙沙星, 500 mg, bid, 疗程均为 10 d。本品和环丙沙星的临床治愈率分别为 90.8 % 和 77.8 %, 有效率分别为 94.8 % 和 93.3%^[30]。

普卢利沙星尚可用于传染性肠炎的治疗, 日本传染性综合医院对 122 名传染性肠炎(包括细菌性痢疾、沙门菌属所致小肠炎、霍乱等)患者用本品口服治疗, 200 mg, bid, 疗程为 5 d 的治疗观察表明本品对沙门菌属所致小肠炎(7 d)和霍乱(3 d)的总有效率达 88.9 %; 沙门菌属肠炎除外的小肠炎有效率为 100 %^[31]。

接受普卢利沙星的受试者, 临床检查值异常发生率为 4.7 % (81/1 726), 其中 ALT 升高 2.1 %、AST 升高 1.6 % 和嗜酸性粒细胞增多 1.4 %^[28]。一项纳入 2 044 例可评价患者的安全性观察发现, 本品几乎没有其他氟喹诺酮类抗菌药常见的光毒性、肝脏毒性和神经系统毒性。其不良反应发生率为 3.5 % (71/2 044), 消化系统症状最多见, 为 2.1 %, 表现为腹痛、腹泻、恶心等; 其次是过敏反应和神经症状各占 0.6 %, 早期症状表现为红斑、畏寒、呼吸困难等, 未见严重副作用。

综上所述, NM 441 具有口服吸收好、耐受性好、抗菌活性强、副作用少和反复给药在体内无蓄积等特点。在抗菌方面, 尤其是对铜绿假单胞菌感染显示出较同类药物的优势, 能有效治疗敏感菌所引起的呼吸系统感染、尿路感染、消化系统感染、外科、妇产科、皮肤科、眼科、牙科、耳鼻喉科等感染。其推荐的用法用量为成人每次口服, 200 mg, bid; 一次口服最大剂量为 300 mg。治疗慢性呼吸道感染的最适用量为 600 mg/d; 治疗复杂尿路感染为 400 mg/d。

参考文献

- [1] Takahashi H, Hayakawa I, Akimoto T. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents *Yakushigaku Zasshi*[J]. *Yakushigaku Zasshi*, 2003, 38(2): 161-179.
- [2] Ozaki M, Mastuda M, Tomii Y, et al. In vivo evaluation of NM441, a new thiazeto-quinolone derivative[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(12): 2496-2499.
- [3] Okuyama Y, Momota K, Morino A. Pharmacokinetics of prulifloxacin 1st communication: absorption, distribution and excretion in rats, dogs and monkeys after a single administration[J]. *Arzneimittelforsch*, 1997, 47(3): 276-284.
- [4] Okuyama Y, Morino A. Pharmacokinetics of prulifloxacin 3rd communication: metabolism in rats, dogs and monkeys[J]. *Arzneimittelforsch*, 1997, 47(3): 293-298.
- [5] Tomii Y, Ozaki M, Matsuda M, et al. Therapeutic effect of the quinolone prodrug prulifloxacin against experimental urinary tract infections in mice[J]. *Arzneimittelforsch*, 1996, 46(12): 1169-1173.
- [6] Yagi Y, Shibutani S, Hodoshima N, et al. Involvement of multiple transport systems in the disposition of an active metabolite of a prodrug-type new quinolone antibiotic, Prulifloxacin[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2003, 18(6): 381-389.
- [7] Okuyama Y, Momota K, Morino A. Pharmacokinetics of prulifloxacin. 2nd communication: pharmacokinetics and effect on hepatic drug-metabolizing enzyme activities after repeated administration and transfer into fetus and milk after a single administration in rats[J]. *Arzneimittelforsch*, 1997, 47(3): 285-292.
- [8] Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al. Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 1994, 34: 930-937.
- [9] Picollo R, Brion N, Gualano V, et al. Pharmacokinetics and tolerability of prulifloxacin after single oral administration[J]. *Arzneimittelforsch*, 2003, 53(3): 201-205.
- [10] Tougou K, Nakamura A, Watanabe S, et al. Paraoxonase has a major role in the hydrolysis of prulifloxacin (NM441), a prodrug of a new antibacterial agent[J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 26(4): 355-359.
- [11] Karakida K, Yamazaki J, Sasaki J. NM441, penetration in saliva and effusion level of tooth extraction wounds[J]. *Jpn J Chemother*, 1996, 44: 229-232.
- [12] Tanimura H, Ishimoto K, Murakami K, et al. Penetration of NM441, a new quinolone, into human bile and gall bladder tissue[J]. *Drugs*, 1995, 49: 337-340.
- [13] Grassi C, Salvatori E, Rosignoli M T, et al. Randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. *Respiration*, 2002, 69(3): 217-222.
- [14] Okuyama Y, Momota K, Morino A, et al. Pharmacokinetics of Prulifloxacin[J]. *Arzneimittelforsch*, 1997, 47(3): 285-292.
- [15] 王金生, 宋慈媛. 新氟喹诺酮类抗菌药 NM441[J]. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(3): 224-226.
- [16] M Tracy, J Castaner. Prulifloxacin, Fluoroquinolone antibacterial [J]. *Drugs Fut*, 1996, 21(8): 805-810.
- [17] Lacroix P, Crumb WJ, Durando L, et al. Prulifloxacin: in vitro (HERG current) and in vivo (conscious dog) assessment of cardiac risk[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 47: 69-72.
- [18] Akita M, Shibasaki Y, Izumi M, et al. Comparative assessment of prulifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia[J]. *J Toxicol Sci*, 2004, 29(1): 63-71.
- [19] Kura K, Fukui H, Fukui T, et al. General pharmacological studies of NM441(1). Effect on central and peripheral nervous systems, gastrointestinal tract and smooth muscle[J]. *Jpn J Chemother*, 1996, 44: 113-128.
- [20] Morinaga T, Fujii S, Okazaki I, et al. Reproductive and developmental toxicity studies of prulifloxacin (NM441) (4)-A perinatal and postnatal study in rats by oral administration[J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21: 219-230.
- [21] Ishibashi S, Nakazawa M, Tawaratani T, et al. A 13-week oral toxicity study of prulifloxacin (NM441) in rats followed by a 5-week recovery test[J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21: 89-111.
- [22] Kawaminami A, Tawaratani T, Ishibashi S, et al. Renal toxicity of prulifloxacin (Nm441) in rats[J]. *J Toxicol Sci*, 1996, 21: 267-276.
- [23] Keam S J, Perry C M. Prulifloxacin[J]. *Drugs*, 2004, 64(19): 2221-2234.
- [24] Shimizu M, Tabata M, Hara T, et al. In vitro short-term bactericidal activity and accumulation of NM394, the active metabolite of

非核苷类 HIV 逆转录酶抑制剂研究进展

张 颖*, 杜伟宏

(四川抗菌素工业研究所有限公司, 四川 成都 610051)

【摘 要】 阐述了非核苷类人免疫缺陷病毒 (HIV) 逆转录酶抑制剂 (NNRTIs) 的性质、作用机制和构效关系, 综述了 NNRTIs 与 HIV-1 逆转录酶 (RT) 的相互作用以及 NNRTIs 的分类和新型 NNRTIs 的进展情况。

【关键词】 非核苷类; 逆转录酶; HIV 逆转录酶抑制剂; 耐药性

【中图分类号】 R 978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-7878(2006)01-0009-06

Developments in HIV Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

Zhang Ying, DU Wei-Hong

(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics Co., Ltd, Chengdu Sichuan 610051, China)

【ABSTRACT】 The article introduces several aspects of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), including characteristic, mechanism and structure-activity relationship. The interaction between NNRTIs and HIV-1 RT, classification of NNRTIs and the research progress of new NNRTIs are reviewed in this article.

【KEYWORD】 Reverse transcriptase; NNRTIs; Resistance

自首例获得性免疫缺陷综合症 (艾滋病、AIDS) 于 1981 年 6 月被美国疾病控制中心确认以来, 艾滋病横行肆虐全球, 严重威胁着人类的健康和生存。据联合国艾滋病联合规划署报告称, 自发现首例艾滋病以来, 全球累计已有 6 000 多万人感染了艾滋病病毒, 目前至少有 4 000 万 HIV 携带者。已有 2 200 万人因艾滋病死亡, 艾滋病已成为人类的第四大死亡原因。

人免疫缺陷病毒 (HIV) 是艾滋病 (AIDS) 的病原体。逆转录酶 (reverse transcriptase, RT) 在 HIV 的复制过程中起着非常重要的作用, 它催化 HIV-RNA 逆转录合成双链 DNA, 双链 DNA 整合进宿主细胞的基因组中, 成为宿主细胞的一部分。RT 是抗 HIV 药物作用的主要靶点。现有 16 种已被 FDA 批准用于治疗

HIV-1 感染的化合物中, 以 RT 为靶点的就有 10 种, 其中 6 种为核苷类 RT 抑制剂 (NRTIs), 1 种为核苷酸类 RT 抑制剂; 3 种为非核苷类 RT 抑制剂 (NNRTIs), 它们是奈韦拉平 (nevirapine), 地拉韦啉 (delavirdine), 依非韦伦 (efavirenz)。另外 6 种抗 HIV 化合物为蛋白酶抑制剂 (PIs)。

NNRTIs 是一类在结构上差异很大, 但作用机制相似的化合物。NNRTIs 能与 HIV-1 RT 特异性结合, 结合位点与底物结合位点不在同一位置, 因此 NNRTIs 对 RT 的抑制为非竞争性抑制。近年来, 由于 NNRTIs 类药物的副作用导致其临床应用的限制, 而 NNRTIs 对细胞的毒性很小, 而且在极低的浓度时也能抑制 HIV-1 的复制, 人们开始更多地关注 NNRTIs 的发展, 但 NNRTIs 容易使 HIV-1 RT 产生突

prulifloxacin, for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: comparison with ciprofloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin [J]. *Jpn J Antibiot*, 2002, 55(6): 791-799.

[25] Yoshida T, Mitsuhashi S. Antibacterial activity of NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. antimicrob agents chemother [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, 37(4): 793-800.

[26] Araake M, Hara T, Watabe H, et al. In vitro antibacterial activity of prulifloxacin, a new oral fluoroquinolone [J]. *Jpn J Antibiot*, 2002, 55(6): 778-90.

[27] Ozaki M, Tomii Y, Matsuda M, et al. In vivo antibacterial activity of a prodrug of NM394, a thiazetquinoline carboxylic acid derivative [J].

Chemotherapy, 1998, 44(1): 21-30.

[28] 夏建民. 抗菌新药普利沙星 [J]. *上海医药*, 1996, 18(11): 24.

[29] Grassi C, Salvatori E, Rosignoli MT, et al. Prulifloxacin study group randomized, double-blind study of prulifloxacin versus ciprofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis [J]. *Respiration*, 2002, 69(3): 217-220.

[30] Carmignani G, De Rose AF, Olivieri L, et al. Prulifloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of adults with complicated urinary tract infections [J]. *J Chemother*, 2005, 17(2): 138-142.

[31] Tomizawa I, Takizawa Y, Nitta Y, et al. Clinical study of prulifloxacin on infectious enteritis. Japan Research Committee of Prulifloxacin, Research Group on Infectious Enteritis [J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 1996, 70(7): 727-745.

(收稿日期: 2005-08-15 修回日期: 2005-09-27)

作者简介: *张颖 (1972~), 女, 助理研究员。研究方向: 新药开发。联系电话: 028-84383221, E-mail: zhangy0817@163.com