

第四十二章 第一节 喹诺酮类药物药师资格考试 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/582/2021_2022__E7_AC_AC_E5_9B_9B_E5_8D_81_E4_c23_582949.htm 第四十二章 人工合成抗菌药第一节 喹诺酮类药物

喹诺酮类quinolones是人工合成的含4-喹诺酮基本结构，对细菌DNA螺旋酶（DNA gyrase）具有选择性抑制作用的抗菌药物。目前发展迅速，临床广为使用。

一、喹诺酮类药物概述（一）简史 萘啶酸

（nalidixic acid）是1962年用于临床的第一个喹诺酮类药物（实是萘啶酮），抗菌谱窄，口服吸收差，副作用多，现已不用。吡哌酸（pipemidic acid）抗菌活性强于萘啶酸，口服少量吸收，不良反应较萘啶酸少，可用于敏感菌的尿路感染与肠道感染。1979年合成诺氟沙星（norfloxacin），随又合成一系列含氟的新喹诺酮类药物，通称为氟喹诺酮类

（fluoroquinolones）。

（二）化学结构与作用关系

本类药物的构效关系研究表明：4-喹诺酮母核的3位均有羧酸基，6位引入氟原子可增强抗菌作用并对金葡菌有抗菌活性；7位引进哌嗪环可提高对金葡菌及绿脓杆菌的抗菌作用（如诺氟沙星），哌嗪环被甲基哌嗪环取代（如培氟沙星），则脂溶性增加，肠道吸收增强，细胞的穿透性提高，半衰期延长。在8位引进第二个氟原子，可进一步提高肠道吸收，延长半衰期（如洛美沙星等），N-1修饰以环丙基团（环丙沙星）或嗪基团（氧氟沙星）可扩大抗菌谱，增强对衣原体、支原体及分支杆菌（结核杆菌与麻风杆菌等）的抗菌活性，哌嗪环还可提高水溶性，使药物在体内不被代谢，以原形经尿排泄。

（三）抗菌作用机制

喹诺酮类通过抑制DNA螺旋酶作用，阻碍DNA

合成而导致细菌死亡。大肠杆菌的DNA螺旋酶是四叠体结构的蛋白，由2个A亚单位与2个B亚单位组成，分子量分别为105kD与95kD（见图42-1）。细菌在合成DNA过程中，DNA螺旋酶的A亚单位将染色体DNA正超螺旋的一条单链（后链）切开，接着B亚单位使DNA的前链后移，A亚单位再将切口封住，形成了负超螺旋。根据实验研究，氟喹诺酮类药物并不是直接与DNA螺旋酶结合，而是与DNA双链中非配对碱基结合，抑制DNA螺旋酶的A亚单位，使DNA超螺旋结构不能封口，这样DNA单链暴露，导致mRNA与蛋白合成失控，最后细菌死亡。本类药物体外对DNA螺旋酶的半抑制浓度（IC₅₀）与其对细菌的MIC呈一定的平行关系。哺乳动物的细胞内也含有生物活性与细菌DNA螺旋酶相似的酶，称为拓扑异构酶（topoisomerase）。氟喹诺酮类药物对人体细胞拓扑异构酶影响较小（见表42-1）。从该表可见氧氟沙星与环丙沙星对动物细胞内拓扑异构酶的作用明显比依诺沙星与萘啶酸小，IC₅₀很高，选择指数很大。这可能是氧氟沙星与环丙沙星不良反应较少的原因。

（四）细菌耐药机制 氟喹诺酮类药物广泛应用后，已出现细菌耐药性。耐药机理研究证实主要是染色体突变，不存在质粒介导的耐药性。耐药机制有二：细菌DNA螺旋酶的改变，与细菌高浓度耐药有关；细菌细胞膜孔蛋白通道的改变或缺失与低浓度耐药有关。耐药菌株DNA螺旋酶的活性改变主要由于gyrA基因突变所致。

（五）氟喹诺酮类药物共同特性 抗菌谱广，尤其对革兰阴性杆菌包括绿脓杆菌在内有强大的杀菌作用，对金葡菌及产酶金葡菌也有良好抗菌作用；某些品种对结核杆菌，支原体，衣原体及厌氧菌也有作用；细菌对本类药物与其

他抗菌药物间无交叉耐药性；口服吸收良好，部分品种可静脉给药；体内分布广，组织体液浓度高，可达有效抑菌或杀菌水平；血浆半衰期相对较长，大多为3~7小时以上。血浆蛋白结合率低（14%~30%），多数经尿排泄，尿中浓度高；适用于敏感病原菌所致的呼吸道感染、尿路感染、前列腺炎，淋病及革兰阴性杆菌所致各种感染，骨、关节、皮肤软组织感染；不良反应少（5%~10%），大多轻微，常见的有恶心、呕吐、食欲减退、皮疹、头痛、眩晕。偶有抽搐精神症状，停药可消退。

表42-1 喹诺酮类药物对大肠杆菌和哺乳动物细胞DNA旋转酶的选择作用药物 IC₅₀ (mg/L) 选择指数 B/A

药物	大肠杆菌 KL-16 DNA 螺旋酶	胎牛胸腺局部拓朴异构酶
氧氟沙星	0.76	1870
环丙沙星	0.13	155
依诺沙星	1.72	93
萘啶酸	23.0	385

二、各种喹诺酮类药物特点

吡哌酸 (pipemidic acid, PPA) 对革兰阴性菌的抗菌作用较萘啶酸强，对革兰阳性和部分绿脓杆菌有一定作用。口服400mg后血浓度达不到治疗效果，但尿中浓度高，可达900mg/L以上，主要用于治疗尿路和肠道感染。

诺氟沙星 (norfloxacin) 又名氟哌酸，是第一个氟喹诺酮类药物，抗菌谱广，抗菌作用强，对革兰阳性和阴性菌包括绿脓杆菌均有良好抗菌活性，明显优于吡哌酸。口服吸收约35%~45%；易受食物影响，空腹比饭后服药的血浓度高2~3倍，血浆蛋白结合率为14%，体内分布广，组织浓度高，药物消除半衰期为3~4小时。主要用于尿路及肠道感染。

氧氟沙星 (ofloxacin) 又名氟嗪酸，抗菌活性强，对革兰阳性菌（包括甲氧西林耐药金葡菌，MRSA）革兰阴性菌包括绿脓杆菌均有较强作用；对肺炎支原体，奈瑟菌病，厌氧菌及结核杆菌也有一定活性。对感染小鼠的

保护效果明显强于诺氟沙星、依诺沙星。口服吸收快而完全，血药浓度高而持久，血浆消除半衰期为5~7小时，药物体内分布广，尤以痰中浓度较高，70%~90%药物经肾排泄，48小时尿中药物浓度仍可达到对敏感菌的杀菌水平，胆汁中药物浓度约为血药浓度的7倍左右。依诺沙星（enoxacin）又名氟啶酸，抗菌谱和抗菌活性和诺氟沙星相似，对厌氧菌作用较差。口服吸收好，不受食物影响，血药浓度介于诺氟沙星与氧氟沙星之间，口服后约50%~65%经肾排泄，消除半衰期为3.3~5.8小时。副作用以消化道反应为主，偶有中枢神经系统毒性反应。培氟沙星（pefloxacin）又名甲氟哌酸，抗菌谱广与诺氟沙星相似，抗菌活性略逊于诺氟沙星，对军团菌及MRSA有效，对绿脓杆菌的作用不及环丙沙星。口服吸收好，生物利用度为90%~100%。血药浓度高而持久，半衰期可达10小时以上，体内分布广泛，尚可通过炎症脑膜进入脑脊液。环丙沙星（ciprofloxacin）又名环丙氟哌酸，抗菌谱广，体外抗菌活性为目前在临床应用喹诺酮类中最强，对耐药绿脓杆菌，MRSA，产青霉素酶淋球菌、产酶流感杆菌等均有良效，对肺炎军团菌及弯曲菌亦有效，一些对氨基甙类、第三代头孢菌素等耐药的革兰阴性和阳性菌对本品仍然敏感。口服后本品生物利用度为38%~60%，血浓度较低，静脉滴注可弥补此缺点。半衰期为3.3~5.8小时，药物吸收后体内分布广泛。洛美沙星（lomefloxacin）抗菌谱广，体外抗菌作用与诺氟沙星、氧氟沙星、氟罗沙星相似，但比环丙沙星弱；体内抗菌活性比诺氟沙星与氧氟沙星强，但不及氟罗沙星。本品口服吸收好，生物利用度为85%，血药浓度高而持久，半衰期约7小时，体内分布广，药物经肾排泄。氟罗沙星

(fleroxacin) 又名多氟沙星，抗菌谱广，体外抗菌活性略逊于环丙沙星，但其体内抗菌活性强于现有各喹诺酮药。口服吸收好，生物利用度达99%。口服同剂量（400mg）的血药浓度比环丙沙星高2~3倍，半衰期为9小时。体内分布广，药物经肾排泄，约为给药量50%~60%。表42-2几种常用氟喹诺酮类药的药代动力学参数

药物	单次口服剂量 (mg)	Cmax (mg/L)	t _{1/2kel} (h)	绝对生物利用度 (%)	Vd (L)	总清除率 (L/h)	原药尿中排泄率 (%)	粪便排泄率 (%)
诺氟沙星	400	1.58	3~4	35~45	>100	51.6	25~30	28
培氟沙星	400	3.80	7.5~11	90~100	139	8.94	11	依诺沙星
依诺沙星	400	3.70	3.3~5.8	80~89	175	21.0	52	18
氧氟沙星	400	5.60	5.0~7.0	85~95	120	12.84	70~80	4
环丙沙星	500	2.56	3.3~4.9	38~60	307	39.12	29~44	15

三、应用注意事项

- 1.对幼年动物可引起软骨组织损害，故不宜用于妊娠期妇女和骨骼系统未发育完全的小儿。药物可分泌于乳汁，乳妇应用时应停止哺乳。
- 2.可引起中枢神经系统不良反应，不宜用于有中枢神经系统病史者，尤其是有癫痫病史的患者。
- 3.可抑制茶碱类、咖啡因和口服抗凝血药在肝中代谢，使上述药物浓度升高引起不良反应。产生上述相互作用最显著者为依诺沙星、其次为环丙沙星与培氟沙星，氧氟沙星无明显影响。因此应避免与有相互作用的药物合用，如有指征合用时，应对有关药物进行必要的监测。
- 4.制酸药的同时应用，可形成络合物而减少其自肠道吸收，宜避免合用。
- 5.肾功能减退者应用主要经肾排的药物如氧氟沙星和依诺沙星应减量。

更多信息请访问：百考试题公务员网校 公务员论坛 公务员在线题库 相关链接：百考试题公务员加入收藏 "#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问

