维普资讯 http://www.cqvip.com

336-338
R978.69

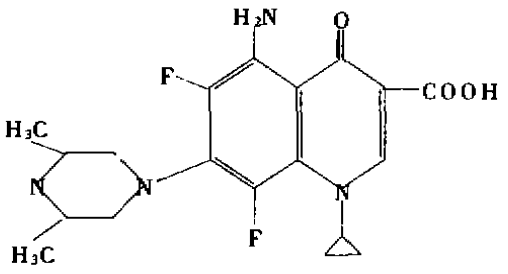
斯巴沙星，氟喹诺酮类，抗菌药

斯 巴 沙 星

第一医院传染科 肖永红 综述 王其南 审阅

中图分类号 R478.1

1 化学结构与构效关系 斯巴沙星(sparlloxacin, AT-4140)为一种新型氟喹诺酮类抗菌药物，化学结构为5-氨-1-环丙-7-(间-3,5一二甲基-1-哌嗪)-6,8-二氟-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸（如图）：



结构中第8位氟原子取代对增加该药口服生物利用度及延长半衰期，第5位氨基取代对其抗革兰氏阳性菌活性增强，1位环丙基对其抗革兰氏阴性菌活性，7位哌嗪环之间位甲基对减少药物副作用有重要价值[1]。

2、体外抗菌活性 斯巴沙星通过抑制细菌DNA旋转酶而起抗菌作用。与其他氟喹诺酮类药物比较，本品在保持对G^-菌强大抗菌活性基础上、对G^+菌抗菌活性明显增强且抗菌谱进一步拓宽[2-5]。

斯巴沙星对肺炎球菌具有强的抗菌活性，MIC90为0.25-1μg/ml，且不受肺炎球菌对青霉素或红素敏感性的影响。对溶血性

Company. Philadelphia 1971;576
7. Chevalliet B, et al. Cancer 1987;60:897
8. Palangie T, et al. In: Actualites carcinologiques (Lemerle J, ed). Masson, Paris 1985:176
9. Swain S, et al. Cancer Res 1987;47:3889
10. Droulias CA, et al. Ann Surg 1976;184:217
11. Elis DL, et al. Cancer 1974;33:1045
12. Lucas FV, et al. Cancer 1978;41:1595
13. Fields J, et al Cancer 1989;63.1225
14. 李树玲主编，乳腺肿瘤诊治部问答 第一版 天津 天津科学技术出版社 1983;46
15. Koh E, et al Cancer Chemother Pharmacol 1990;27:94
16. Paradiso A, et al. Cancer 1989;64:1922
17. Buzbat A, et al. Cancer 1981;47:2537
18. Camptana F, et al. Bull Cancer 1961;78:445
19. Yonemoto RH, et al. Surgery 1970;68:461
20. Pouillart P, et al. Bull Cancer 1981;68;171
21. Lee B, et al. Surg Gynecol Obstet 1924;39;580
22. Treves N. Surg Gynecol Obstet 1959;9;240
23. Bozzetti F, et la. J Surg Oncol 1981;18;355
24. Barder J, et al. Cancer 1980;45;625
25. Stocks L, et al. Surg Gynecol Obstet 1976;143:885
26. Chevallier B, et al. Bull Cancer 1989;76;127
27. Chevallier B, et al. Proc Am Soc Clim Oncol 1993;12;137
28. Piccart MJ, et al. Proceeding ECCO6, Florence 1991
29. Eddy DM. J Clin Oncol 1992;10;657

(收稿日期 1994-12-06)

维普资讯 http://www.cqvip.com

链球菌、草绿色链球菌、葡萄球菌（包括耐甲氧西林株）、肠球菌的 MIC90（μg/ml）分别为 0.5－2、1、0.06－0.25、0.5－2，比环丙沙星、氧氟沙星低 2－4 倍。对李司忒菌、棒状杆菌也具一定抗菌活性。

对革兰氏阴性菌体外抗菌活性，斯巴沙星与环丙沙星、头孢噻肟相当，较其它药物，如庆大霉素、哌拉西林、氨苄西林强。对肠杆菌科细菌，如大肠杆菌、肺炎杆菌、产气杆菌、沙门氏菌、痢疾杆菌，其 MIC90 范围为 0.008－1μg/ml，但对奇异变形杆菌、吲哚阳性变形杆菌、弗劳地枸缘酸杆菌、沙雷氏菌的抗菌活性，约为环丙沙星的 1/10－1/4。对绿脓杆菌及其它假单胞菌，斯巴沙星具中等抗菌活性，MIC90 为 1－8μg/ml、比环丙沙星差。同时本品对空肠弯曲菌、耶尔森氏菌、布氏杆菌以及幽门螺杆菌也具抗菌活性，MIC90 分别为 0.1、0.06、0.25 及 0.25μg/ml。斯巴沙星对流感杆菌，无论产或不产青霉素酶，其 MIC90 均≤0.1μg/ml，对不动杆菌 MIC90 为 0.01μg/ml。对革兰氏阴性球菌，包括淋球菌、脑膜炎球菌、卡他球菌均具强大抗菌活性，其 MIC90 为 0.004－0.06μg/ml。

斯巴沙星对支原体、衣原体、嗜肺军团菌、立次体等胞内寄生病原体也具确切抗菌活性，MIC90 分别为 0.01－0.25、0.01－0.25、0.004－0.06、0.25μg/ml。均较环丙沙星、红霉素、利福平强。对结核杆菌，其 MIC90 为 0.2μg/ml，仅为氧氟沙星之 1/8－1/4。

与其它喹诺酮类药物相同，斯巴沙星对厌氧菌抗菌活性较差，对脆弱类拟杆菌的 MIC90 为 1－4μg/ml。

斯巴沙星体外抗菌活性不受细菌接种量、培养基种类的影响，在 pH5 以及高浓度钙离子时，其抗菌活性明显下降。

期巴沙星对金葡萄，大肠杆菌的抗生素后效应可持续 6 小时，对肺炎球菌仅为 1－2 小时，对肠球菌与绿脓杆菌无确切后效应。该药与其它抗菌药物无确切协同或拮抗作用[6]。

动物实验证明，期巴沙星 50mg/kg，日二次，能保护受肺炎球菌感染动物，保护率与阿莫西林 50mg/kg，日二次相同，本品 10mg/kg/d，对保护嗜肺军团菌感染豚鼠，50mg/kg，日二次对治疗类链菌心内膜炎（家兔）有明显作用[7]。

3 体内过程 健康志愿者口服斯巴沙星 400mg 后，1 小时内血浓度可达 1μg/ml，其 Tmax 较长，为 3－6 小时，Cmax 为 1.2－1.6μg/ml，均高于常见致病菌之 MIC，与环丙沙星相当，较氧氟沙星为低。动物实验证明，其绝对生物利用度为 80－90%，但当口服剂量超过 400mg/次时，其生物利用度有一定程度降低，可能与该类药物在肠道中溶解度较低以及存在肠粘膜主动转运有关。重复给药发现，继 400mg 负荷剂量后，每日口服 200mg 斯巴沙星共 9 天，其血最高稳态浓度为 1.36±0.37μg/ml，最低稳态浓度为 0.5±0.14μg/ml，均高于多数致病菌的 MIC[8]。

斯巴沙星在体内分布广泛，表现分布容积为 4.5L/kg，较其它喹诺酮类药物为高。该药尤以在呼吸道组织及其各种分泌物中浓度很高，在肺泡巨噬细胞、支气管分泌液，上皮表面液体中浓度为（口服后 2 小时）34.1、2.37、10.3μg/ml，远远高于同期血清浓度。在支气管粘膜、肺组织及鼻膜中浓度则分别为同期血浆浓度的 2－8 倍，胸水中浓度为血浆浓度的 34－90%。在房水及脑脊液中浓度较低，为同期血浓度的 20－40%[9,10]。

斯巴沙星进入体内后，部份在肝脏与葡萄糖醛酸结合，经胆汁排泄。该药 40%经肾脏排除，60%由肾外途径排除，包括胆汁分泌及肠粘膜排泄。在健康人体半衰期为 18－20 小时，故临床日用一次便可[8]。肝肾功能正常的老年人，肌酐清除率＞30ml/min 的肾功损害病人以及肾功能正常的肝损害患者均无

维普资讯 http://www.cqvip.com

须调整给药方案[11]。

斯巴沙星与含铝、镁三抗酸剂同服时，其吸收可降低60%以上，可先服斯巴沙星2小时以上以克服之。氨茶碱，甲腈咪呱与本品无相互作用[13]。

4 **临床效果** 综合上述特征，斯巴沙星对革兰氏阳性及阴性菌均有突出抗菌活性，体内分布以呼吸道为多，且与氨茶碱无相互影响，故主要被用于治疗各种呼吸道以及性传播疾病[13]。

对急性化脓性鼻窦炎，口服斯巴沙星400mg负荷剂量后，200mg日一次共5天，与头胞呋肟酯250mg，日二次8天比较，两者疗效相同，有效率均为83%，两周后随访有效率分别为80%与82%。主要致病菌为肺炎球菌、流感杆菌、葡萄球菌及卡他球菌，清除率为67－92%。

对院外感染所致肺炎，斯巴沙星口服400mg负荷剂量后200mg日一次，与奥格门丁625mg日三次 和红霉素1g日二次口服10天比较，三组有效率分别为87%、80%、与85%，4－6周后随访有效率与前相似。在具有菌血症的肺炎球菌性肺炎中，斯巴沙星的疗效较奥格门丁为佳，有效率分别为72%与50%，与大剂量阿莫西林(1g,日三次11天)相比，两者具同等疗效。

在慢性阻塞性肺病急性感染的治疗中，斯巴沙星200mg负荷剂量口服后，100mg日一次与奥格门丁625mg日三次11天比较，主要病原菌为流感杆菌、肺炎球菌、肠杆菌科细菌、绿脓杆菌，两者治疗结束时有效率分别为87%与89%，10天后随访仍为79%与80%。

对淋菌性尿道炎治疗，单剂斯巴沙星200mg与环丙沙星250mg口服，6至10天后，两者有效率分别为99%与98%。对非淋菌性尿道炎治疗，斯巴沙星200mg负荷剂量后100mg日一次，3天组，7天组与强力霉素200mg日一次7天组比较，三组疗产相似，为8?%－86%与82%的有效率。对沙眼衣原体的清除率分别为97%、88%与96%。

5 **毒副反应** 临床前期动物实验证明，斯巴沙星安全剂量大，毒副作用小，小鼠100mg/kg灌胃后无明显毒副反应，剂量增至300mg/kg时，可有运动失调、瞳孔变小等神经系统副反应。猫静脉注射大剂量(20mg/kg)时有轻度脑电图改变，犬静脉注射10mg/kg时，可有轻度低血压及心动过缓情况；

达30mg/kg时，可见心电图QT时间延长[14,15]。

临床观察发现，无论是400/200mg或200mg/100mg给药方案，斯巴沙星副作用发生率为22－30%，与对照药物相似。仅有2?%病人因严重副反应而需停用。常见副作用有腹泻、恶心、呕吐及血清转氨酶轻度升高、约3%病人有睡眠困难。个别患者有QT时间延长、光敏反应。未见严重肝、肾及血液系统损害。因此，临床应用时，对有QT时间延长病人慎用，用药期间应避免日光照射[13]。

6 **小结** 氟喹诺酮类药物以抗革兰氏阴性菌为主，在治疗肠道、泌尿道感染中发挥了重要作用。斯巴沙星在保留以上特征外，对革兰氏阳性菌活性增强，加上其优良药代动力学特征，使之能在呼呼道感染的处理中发挥重要作用。临床经验证明，斯巴沙星效果优良，毒副作用少，为该类药物中很有前途的品种。

参 考 文 献

1. Miyamoto T, et al. J Med Chem 1990; 33: 1645
2. Barry AL, et al Antimicrob Agent . Chemother 1991; 35: 955－960
3. Cooper MA et al. J Antimicrob Chemther 1990; 26: 667
4. Visser M, et al. Antimicrob Agent Chemother 1991; 35: 858

(下转第326页)