奥马环素的抗菌活性、耐药性、药动学特性和临床疗效研究进展Δ

王乐莹*，王义俊#，张　莉（南京医科大学第二附属医院药学部，南京　210011）

中图分类号　R978.1；R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2571-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.22

摘　要　由于病原体耐药形势日益严峻，经典抗菌药物疗效下降，使得社区获得性肺炎（CAP）的治疗难度逐渐增加。奥马环素于2021年12月在我国获批上市，批准用于成人社区获得性细菌性肺炎和急性细菌性皮肤及皮肤结构感染的治疗。本文在介绍CAP致病源耐药情况的基础上，系统综述了奥马环素的抗菌活性、耐药性、药动学特性以及临床疗效，发现其抗菌谱广、生物利用率高、安全性好，且药动学参数不受患者年龄、性别、肝肾功能、药物相互作用的影响，对多种耐药菌、产超广谱β-内酰胺酶革兰氏阴性菌、非典型病原体等均有效，可作为治疗CAP的治疗选择之一。但由于该药临床研究数据有限、临床实际应用时间较短，仍需更多临床研究综合评估奥马环素治疗肺部感染的有效性和安全性。

关键词　奥马环素；社区获得性肺炎；抗菌活性；药动学特性；临床疗效

Research progress on antibacterial activity, resistance, pharmacokinetics characteristics and clinical efficacy of omadacycline

WANG Leying, WANG Yijun, ZHANG Li (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

ABSTRACT　Due to the increasingly severe situation of pathogen resistance, the efficacy of classical antibiotics has declined, and the difficulty of treating community-acquired pneumonia (CAP) has gradually increased. Omadacycline was approved for marketing in China in December 2021 and has been approved for treating community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infection in adults. Based on introducing the pathogen resistance of CAP, this article systematically reviews the antibacterial activity and resistance, pharmacokinetic characteristics, and clinical efficacy of omadacycline. It is found that its antibacterial spectrum is wide, its bioavailability is high, and its safety is good. Its pharmacokinetic parameters are not affected by the patients' age, gender, liver and kidney function, or drug interactions, and it is effective against multiple drug-resistant bacteria, Gram-negative bacteria producing extended-spectrum β-lactases, atypical pathogens, etc. It can be used as one of the treatment options for CAP. However, due to limited clinical research data and the short clinical application time of the drug, more clinical studies are still needed to verify its efficacy as a monotherapy or in combination with other antibiotics for severe pneumonia patients.

KEYWORDS　omadacycline; community-acquired pneumonia; antibacterial activity; pharmacokinetic characteristics; clinical efficacy

由于抗菌药物的过度和不合理使用，病原体耐药形势日益严峻，经典抗菌药物疗效下降，使得社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia，CAP）的治疗难度逐渐增加。一项为期3年的前瞻性、多中心病例对照研究结果显示，我国CAP的平均年发病率为万分之18.7[1]。抗感染是CAP治疗的关键，近年来，一些新型抗菌药物的使用为CAP经验性治疗提供了新的选择，如2021年12月在我国获批上市的奥马环素。该药是在米诺环素结构的基础上进行了C9位氨甲基修饰，在一定程度上克服了细菌耐药问题，扩大了抗菌谱，改善了药动学特性[2]，已被批准用于成人社区获得性细菌性肺炎（community-acquired bacterial pneumonia，CABP）、急性细菌性皮肤及皮肤结构感染（acute bacterial skin and skin structure infection，ABSSSI）的治疗。本文在介绍CAP致病源耐药情况的基础上，对奥马环素的抗菌活性、耐药性、药动学特性以及临床疗效进行综述，以期为CAP抗感染治疗方案的选择提供参考。

1　CAP致病源的耐药情况

我国成人CAP的致病源主要为肺炎支原体、肺炎链球菌，此外还包括流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌[尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）]等，以及一些少见致病原如奴卡菌、鹦鹉热衣原体、嗜肺军团菌等。目前，临床多采用β-内酰胺类抗菌药物、第二代四环素类抗菌药物（如多西环素、米诺环素）、喹诺酮类抗菌药物（如莫西沙星、左氧氟沙星）单药或联合方案进行抗感染治疗[3]。然而，2023年全国细菌耐药监测数据显示，我国总体细菌耐药形势严峻，MRSA检出率

Δ**基金项目**　“南京药学会——常州四药医院药学科研基金”资助项目（No.2023YX002）

＊**第一作者**　主管药师，硕士研究生。研究方向：临床药学（呼吸专业）。E-mail：763484026@qq.com

＃**通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：药事管理、临床药学。E-mail：efywyj@163.com

为29.6%，青霉素耐药肺炎链球菌对莫西沙星的耐药率为13.3%，大肠埃希菌对第三代头孢、喹诺酮类药物的耐药率分别为51.7%、62.9%，肺炎克雷伯菌对第三代头孢类药物和美罗培南的耐药率分别为42.5%、26%[4]。另有研究显示，耐药肺炎支原体检出率也呈上升趋势[5]。

2 奥马环素的抗菌活性和耐药性

2.1 抗菌活性

奥马环素是首个进入临床应用的氨甲基四环素类抗菌药物，与细菌核糖体30S亚基的亲和力较四环素类抗菌药物更强[6]。由于四环素类抗菌药物与细菌核糖体30S亚基的结合是可逆的，因此该类药物往往只能表现出抑菌活性。而相关研究证实，奥马环素对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌均具有一定的抗菌作用[7]。

2.1.1 体外抗菌活性

2017年的SENTRY抗菌药物监测计划纳入了美国和欧洲医学中心感染患者的14 000株细菌，对奥马环素的体外抗菌活性进行了考察，结果显示，该药对临床常见的革兰氏阳性、阴性菌等均具有良好的抗菌活性[8]。美国FDA设定的奥马环素敏感、耐药折点为：金黄色葡萄球菌（包括MRSA），≤0.05、≥2.0 μg/mL；粪肠球菌，≤0.25、≥1.0 μg/mL；链球菌，≤0.12、≥0.5 μg/mL；肠杆菌（肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌），≤4、≥16 μg/mL[9]。可见，奥马环素对检出的金黄色葡萄球菌有很高的抑菌活性，其抑制90%细菌生长的最低抑菌浓度（90% minimal inhibitory concentration，MIC_{90}）为0.25 μg/mL，且对四环素、氟喹诺酮、大环内酯类、克林霉素耐药的菌株敏感。由文献[8]可知，奥马环素对链球菌（MIC_{90}≤0.25 μg/mL）具有抑制作用，对米诺环素不敏感的粪肠球菌（MIC_{90}为0.25 μg/mL）和屎肠球菌（MIC_{90}为0.12 μg/mL）（包括耐万古霉素肠球菌）均显示出有效活性；99.4%的流感嗜血杆菌和100%的卡他莫拉菌对奥马环素敏感（MIC_{90}分别为1、0.25 μg/mL）；86.9%的肠杆科细菌对奥马环素敏感，尤其是大肠埃希菌的敏感率高达99.1%，对多西环素、米诺环素不敏感的菌株对奥马环素（MIC_{90}为2 μg/mL）仍然敏感；87.5%的肺炎克雷伯菌对奥马环素敏感（MIC_{90}为8 μg/mL）；由于奥马环素不是超广谱β-内酰胺酶（extended-spectrum β-lactamase，ESBL）的底物，故ESBL阳性与否并不影响MIC_{90}值；此外，4 μg/mL的奥马环素对76.7%的鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌均有抑制作用。

如表1、表2所示，奥马环素对非典型病原体和厌氧菌也表现出很强的体外抗菌活性，对肺炎支原体、嗜肺军团菌的MIC_{90}均为0.25 μg/mL，低于多西环素（分别为0.5、1 μg/mL）[10-12]；此外，奥马环素对厌氧菌的体外抗菌活性与替加环素相似，对脆弱拟杆菌、艰难梭菌、产气荚膜梭菌的MIC_{90}分别为4、0.5、16 μg/mL[13]。另有研究表明，奥马环素对啮蚀艾肯菌、诺卡菌的抗菌活性较弱，MIC_{90}分别为16、8 μg/mL[14]。

表1 奥马环素和对照药对非典型病原体的体外抗菌活性（μg/mL）

病原体（菌株数）	奥马环素			多西环素		
	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC范围	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC范围
人型支原体（20）	0.03	0.06	0.016～0.12	0.06	2	0.016～2
肺炎支原体（20）	0.12	0.25	0.12～0.25	0.25	0.5	0.12～0.5
解脲支原体（20）	1	2	0.25～2	0.25	4	0.06～4
嗜肺军团菌（100）	0.25	0.25	0.06～1	1	1	0.5～1
肺炎衣原体（15）	0.06	0.25	0.03～0.5	0.125	0.125	0.06～0.25
脓肿分枝杆菌（24）	1	2	0.06～8	>64	>64	0.25～64
龟分枝杆菌（22）	0.125	0.25	0.015～0.25	32	64	16～64
偶发分枝杆菌（20）	0.125	0.50	0.03～1	8	64	<0.06～64

表2 奥马环素和对照药对厌氧菌的体外抗菌活性（μg/mL）

病原体（菌株数）	奥马环素			替加环素		
	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC范围	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC范围
脆弱拟杆菌（21）	0.5	4	0.25～16	0.5	2	0.5～8
多形拟杆菌（21）	1	4	0.12～16	1	8	0.25～16
普通拟杆菌（21）	0.12	1	0.06～2	0.25	1	0.12～2
卵形拟杆菌（15）	0.5	8	0.06～16	0.5	8	0.03～16
艰难梭菌（21）	0.25	0.5	0.25～8	0.25	0.25	0.25～4
产气荚膜梭菌（22）	4	16	0.12～16	8	>16	0.25～16
消化链球菌（22）	0.12	1	0.06～2	0.12	2	0.06～4

2.1.2 体内抗菌活性

有研究验证了奥马环素在肺炎小鼠模型中的抗菌活性[15]。该研究团队使用4株对包括四环素在内的抗菌药物耐药的肺炎链球菌，分别给予奥马环素0.5、2、8、32 mg/kg干预后，测得其上皮衬液（epithelial lining fluid，ELF）渗透率为72%～102%，这对下呼吸道感染的治疗至关重要；同时，该研究发现，奥马环素的24 h药时曲线下面积（24 h area under the drug concentration time curve，$AUC_{24\,h}$）和其MIC的比值（即$AUC_{24\,h}$/MIC）与疗效的相关性良好（R^2为0.74）；对于这4种菌株，在0.45～18.2 mg/kg（血浆$AUC_{24\,h}$/MIC为6.1～180，ELF $AUC_{24\,h}$/MIC为6.0～200）和1.8～3.1 mg/kg（血浆$AUC_{24\,h}$/MIC为18.7～56.2，ELF $AUC_{24\,h}$/MIC为17～47）的剂量范围内，分别获得了1－$\log_{10}$和2－$\log_{10}$的杀伤。另一项基于中性粒细胞减少的腿部感染小鼠模型的研究确定了奥马环素对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌和MRSA的抗菌效果，实验组小鼠腿部细菌感染量与对照组相比降低了4～5 $\log_{10}$ cfu/腿[16]。

Macone等[17]基于腹腔感染小鼠模型的研究指出，单次静脉注射奥马环素对肺炎链球菌、大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌均有效，包括含*Tet*（*M*）和*Tet*（*K*）外排基因的菌株和MRSA菌株。其中，用于对四环素敏感的肺炎链球菌时，奥马环素的半数有效量（median effective dose，ED_{50}）为3.34 mg/kg，与替加环素（4.13 mg/kg）相近，是多西环素（14.23 mg/kg）、万古霉素（15.70 mg/kg）和左氧氟沙星（19.35 mg/kg）的1/5～1/4，约是利奈唑胺（24.47 mg/kg）的1/7；对于耐四环素/阿奇霉素的肺炎链球菌，奥马环素的ED_{50}（0.45 mg/kg）低于所有对照药，其抗菌活性是利奈唑胺（13.88 mg/kg）的30多倍，略强于万古霉素

（0.91 mg/kg）和替加环素（1.72 mg/kg）；用于对四环素敏感的金黄色葡萄球菌，奥马环素的效力是万古霉素和利奈唑胺的3～5倍（ED_{50}分别为1.74、6.09、9.91 mg/kg），但略逊于多西环素和替加环素（ED_{50}分别为0.91、0.73 mg/kg）；奥马环素对MRSA的ED_{50}为0.90 mg/kg，是利奈唑胺（8.18 mg/kg）的9倍以上，是多西环素的4倍以上（4.13 mg/kg），但略低于替加环素（0.58 mg/kg）。总体而言，在这个模型中，奥马环素的抗菌活性与对照药相似或强于对照药。

在术后多菌性腹膜炎小鼠模型中，与模型组相比，静脉注射2次奥马环素（10 mg/kg单次给药，分别于术后4、18 h给药2次）后，小鼠的10 d存活率明显增加[18]。有学者使用大肠埃希菌直接感染小鼠膀胱，构建尿路感染小鼠模型，在感染后第4天以剂量单次递增的方式给予奥马环素，结果显示，该药与米诺环素的抗菌活性（ED_{50}分别为4.3、4.5 mg/kg）相当[19]。在全身气溶胶感染小鼠模型中，奥马环素对炭疽杆菌和鼠疫耶尔森菌等病原体均显示出明显的体内抗菌活性[20]。

2.2 耐药性

奥马环素在抗菌活性方面的优势主要基于四环素的结构修饰，其中C7位修饰的给电子基团——二甲氨基，有助于克服细菌外排泵介导的耐药机制；C9位修饰的氨甲基，则有助于克服核糖体保护蛋白介导的耐药性[21]。但与替加环素相同，奥马环素也无法克服质粒介导的细菌耐药。质粒携带的*Tet*(*X*)耐药基因编码了黄素依赖性单加氧酶，可催化降解四环素类抗菌药物[22]。例如，该酶可羟化替加环素母核D环的C11α位，生成11α-羟基替加环素[23]，减弱替加环素对核糖体的亲和力，从而无法抑制细菌蛋白质的合成[24]。我国学者报道了3株携带*Tet*(*X4*)耐药基因的大肠埃希菌的耐药特性，结果显示，上述大肠埃希菌均对替加环素耐药，对奥玛环素的MIC也明显升高（MIC为8 μg/mL）[25]。值得注意的是，*Tet*(*X*)耐药基因的诸多变异体均可介导高水平耐药，且具有交叉耐药性。有研究人员在动物和人体内发现了*Tet*(*X*)基因变异体——*Tet*(*X3*)和*Tet*(*X4*)，上述变异体可使所有四环素类抗菌药物失活，包括替加环素、依拉环素；同时，*Tet*(*X3*)和*Tet*(*X4*)耐药基因使替加环素对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和鲍曼不动杆菌的MIC增加64～128倍[26]。

3 奥马环素的药动学特性

3.1 健康受试者中的药动学特性

奥马环素的蛋白结合率（约21%）远低于其他四环素类抗菌药物（55%～93%），且为非浓度依赖型，以游离型为主；该药消除半衰期（$t_{1/2}$）为13.5～17.1 h，与多西环素、米诺环素和依拉环素相当，但较替加环素短（27.1～42.4 h）[27]。与替加环素相比，奥马环素的生物利用度有所增加。一项纳入58例健康成人受试者的Ⅰ期临床研究结果显示，奥玛环素组受试者血浆、ELF、肺泡细胞中的药物$AUC_{0-24\,h}$和$AUC_{0-12\,h}$均是替加环素组的3倍[28]。有研究显示，健康受试者口服奥马环素300 mg的绝对生物利用度约为34.5%，口服300 mg与静脉注射100 mg的暴露量一致；单次口服300～450 mg的奥马环素后，健康受试者体内的药物峰浓度（c_{max}）和AUC成比例增加；然而，当口服剂量增至600 mg后，其全身暴露参数的增加微乎其微[29]。

一项开放、随机、Ⅰ期研究在31例健康受试者中评估了食物对奥马环素生物利用度的影响。结果显示，与给药前禁食≥6 h（c_{max}=0.6 mg/L，$AUC_{0-\infty}$=10.2 mg·h/L）相比，给药前4、2 h食用高脂非乳制品标准餐可使受试者的生物利用度分别降低15%～17%、40%～42%，给药前2 h摄入含有乳制品的高脂标准餐可使受试者的生物利用度降低59%～63%；与未进餐者比较，进餐受试者的中位达峰时间（t_{max}）略有延长（2.5 h vs. 2.9 h）。因此，该研究建议在给药前4 h、给药后2 h内均应严格禁食（可饮水），避免与乳制品同服[30]。该研究还对6例健康成年男性受试者进行了质量平衡研究，在禁食条件下给予单剂量^{14}C-奥马环素[未标记药物和放射性标记药物（36.6 μCi）的混合物]，在168 h的样品采集期内，从受试者的粪便和尿液中回收了95%的放射性药物，血浆放射性药物总浓度-时间分布及量值与奥马环素相似，表明受试者血浆中不存在循环代谢物[30]。基于肝微粒体和肝细胞的体外研究结果显示，奥马环素不会被肝脏代谢；口服300 mg后，其主要以原型从粪便排出，其次是尿液；静脉注射100 mg后，27%的奥马环素以原型经尿液排出，肾脏清除率为2.4～3.3 L/h[31]。

3.2 影响因素

3.2.1 年龄、性别

两项Ⅰ期双盲安慰剂对照研究评估了年龄和性别对奥马环素药动学参数的影响，结果显示，年轻（33～43岁）与老年（65～73岁）受试者的全身暴露量并无显著差异，女性受试者的奥马环素暴露量比男性受试者至少高出30%[32]，但对于临床应用影响较小，因此不建议根据年龄或性别调整奥马环素的剂量[32]。

3.2.2 肾功能

一项开放标签、单剂量静脉注射、平行设计的Ⅱ期临床试验比较了8例接受稳定血液透析的终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）成人受试者和8例匹配的健康对照受试者体内奥马环素的药动学参数。结果显示，与健康对照受试者相比，血液透析前后ESRD成人受试者的$AUC_{0-\infty}$（10.3 mg·h/L和10.2 mg·h/L vs. 9.8 mg·h/L）、c_{max}（1.88 mg/L和2.33 mg/L vs. 1.92 mg/L）和血浆清除率（10.1 L/h和10.1 L/h vs. 10.6 L/h）并无明显差异，未观察到具有临床意义的药动学参数变化；在接受4 h血液透析治疗的ESRD成人受试者中，透析液中回收的奥马环素量仅为7.9%（7.89 mg）[33]。另一研究对3项Ⅲ期临床研究数据进行了事后分析，结果显示，肾功能正常组、肾功能轻度损伤组和肾功能中度损伤组受试者的奥马环素治疗成功率和药品不良反应（adverse drug

reaction，ADR）发生率相近，肾毒性发生率低，因此对于肾功能受损的患者，不建议调整奥马环素的剂量，可将奥马环素作为肾功能不全患者的替代治疗方案[34]。

3.2.3　肝功能

在严重肝功能受损患者中，替加环素需剂量减半。有学者对18例有不同严重程度肝功能受损的成人受试者和12例健康成人受试者开展了一项开放标签、固定顺序的研究，其中6例轻度肝功能受损成人受试者和6例匹配的健康成人受试者接受单次静脉输注奥马环素100 mg，持续30 min，然后单次口服奥马环素300 mg；6例中度肝功能受损成人受试者和6例匹配的健康成人受试者接受单次静脉输注奥马环素50 mg，持续30 min，然后单次口服奥马环素150 mg，静脉输注和口服用药间隔至少7 d的洗脱期；另外6例重度肝功能受损成人受试者只接受单次输注奥马环素50 mg，持续30 min[35]。该研究结果显示，肝功能受损成人受试者和健康成人受试者体内奥马环素的AUC和c_{max}均相当，血浆清除率相似，肝功能受损程度与奥马环素的暴露量无关，因此对于肝功能受损的患者，无需调整奥马环素的剂量。

3.3　药物相互作用

体内外研究数据表明，奥马环素发生具有临床意义的药物相互作用的可能性很低。在半数抑制浓度（half inhibitory concentration，IC_{50}）＞100 μmol/L条件下，奥马环素对人肝细胞中的细胞色素P450（cytochrome P450，CYP450）酶亚型CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5的活性几乎没有抑制作用；当奥马环素浓度高达100 μmol/L时，该药对人肝细胞中的CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5和葡萄糖醛酸基转移酶1A1几乎没有诱导代谢的潜力；同时，奥马环素也不会抑制有机阴离子转运蛋白（organic anion transporter，OAT）如OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3，及多药耐药相关蛋白2、P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）等转运蛋白的活性[31]。一项评估了维拉帕米（P-gp抑制剂）和奥马环素药物相互作用的相关研究显示，维拉帕米可使奥玛环素的AUC、c_{max}分别升高25%、14%，t_{max}、$t_{1/2}$基本相同，表明奥马环素的吸收率和消除率不受维拉帕米的影响[36]。P-gp介导的药物相互作用主要影响口服的奥马环素，可能引起药物吸收和全身暴露的小幅增加，但并未发现安全风险信号，临床意义有限，因此不需要调整奥马环素的剂量[36]。

4　奥马环素的临床疗效

奥马环素已被批准用于CABP、ABSSSI的临床治疗。2019年的一项Ⅲ期多中心、双盲、随机、对照临床研究比较了奥马环素与莫西沙星治疗CABP成年患者的有效性和安全性，结果显示，在疗效方面，奥马环素用于肺炎链球菌、革兰氏阴性菌和非典型病原菌致CABP的临床治愈率和细菌清除率均不劣于莫西沙星；在安全性方面，奥马环素组患者的总体不良事件（adverse events，AEs）和治疗相关AEs发生率略低（总体AEs：41.1% vs. 48.5%；治疗相关AEs：10.2% vs. 17.8%），其腹泻发生率明显低于莫西沙星组（1.0% vs. 8.0%），丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）水平超过正常范围上限（upper limit of normal，ULN）3倍的发生率也低于莫西沙星组（ALT＞3×ULN：3.5% vs. 4.5%；AST＞3×ULN：1.6% vs. 3.2%）[37]。该结果使奥马环素成为经验性抗感染治疗CABP的新选择，有助于缓解临床过度依赖喹诺酮类抗菌药物的现象。

一项荟萃分析纳入了7项随机对照试验，评估了奥马环素治疗成人急性细菌感染（包括复杂性皮肤和皮肤结构感染、ABSSSI、CABP、膀胱炎和急性肾盂肾炎）的有效性和安全性[38]。结果显示，奥马环素治疗急性细菌感染的临床治愈率[比值比（odds ratio，OR）＝1.18，95%置信区间（confidence interval，CI）（0.96，1.46），P＝0.21]、微生物（金黄色葡萄球菌、MRSA、粪肠球菌）清除率[OR＝1.02，95%CI（0.81，1.29），P＝0.12]均与对照组相似；奥马环素组患者总体AEs[OR＝1.25，95%CI（1.08，1.46），P＜0.001]和治疗相关AEs发生率[OR＝1.28，95%CI（1.04，1.56），P＜0.001]均显著高于对照组，奥马环素组患者因AEs而停药的风险[OR＝0.87，95%CI（0.55，1.40），P＝0.62]低于对照组，但该组患者发生胃肠道反应的风险[OR＝2.08，95%CI（1.73，2.49），P＜0.001]显著高于对照组。整体而言，对于急性细菌感染患者，奥马环素不失为一个合适的治疗选择。

史海燕等[39]回顾性分析了58例肺部感染患者的治疗情况，比较了奥马环素组、美罗培南与利奈唑胺联合治疗组患者的临床疗效和ADR发生情况。结果显示，奥马环素组患者的临床疗效显著优于联合治疗组（χ^2＝6.533，P＝0.038），且前者从治疗开始到疾病缓解的时间间隔更短，但两组患者的ADR发生率比较差异无统计学意义（P＞0.05）。可见，奥马环素治疗肺部感染的疗效和安全性均较好，可作为治疗选择之一。

奥马环素临床应用的有效性和安全性也有诸多个案报道。程文斌等[40]报道了1例高热肺炎患者，经莫西沙星、头孢哌酮/舒巴坦钠抗感染治疗后症状无缓解，确诊为鹦鹉热衣原体肺炎后更换为奥马环素治疗，结果症状明显好转且未发生ADR。Fang等[41]报道了奥马环素治疗重症鹦鹉热衣原体肺炎并发多器官功能衰竭的案例，该患者在确诊后立即使用奥马环素治疗，结果病情迅速改善，器官功能逐渐恢复到正常水平。Wang等[42]报道了奥马环素治疗重症鹦鹉热衣原体肺炎合并格林-巴利综合征的案例，该患者最初使用莫西沙星、美罗培南、哌拉西林/他唑巴坦和多西环素均无效，更换为奥马环素后患者出现的发烧和呼吸困难等症状得到有效缓解。Xu等[43]报道了奥马环素治疗青少年肺炎支原体肺炎的案例，该患者（16岁）在最初接受阿奇霉素和其他抗菌药物抗感染治疗失败后，换用了奥马环素，随后病情得以

改善，且未发生ADR，提示奥马环素可作为青少年支原体感染治疗的新选择，但该药在青少年或儿童患者中的有效性和安全性仍需要更多临床证据予以支持。

综上所述，奥马环素的抗菌谱广，生物利用度高，ADR发生率低，且不受年龄、性别、肝肾功能、药物相互作用的影响。但其国内临床研究数据有限，临床实际应用时间较短，尤其是在重症CAP或多重耐药感染患者中的疗效有待进一步验证，同时单药治疗或联合其他抗菌药物的方案哪一个更优仍需更多临床数据支持，因此需要更多高质量的临床研究来综合评估奥马环素治疗肺部感染的有效性和安全性。

参考文献

[1] QIN T，ZHOU H J，REN H Y，et al. Incidence，etiology，and environmental risk factors of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in China：a 3-year，prospective，age-stratified，multicenter case-control study [J]. Open Forum Infect Dis，2021，8(11)：ofab499.

[2] DURÃES F，SOUSA E. Omadacycline：a newly approved antibacterial from the class of tetracyclines[J]. Pharmaceuticals，2019，12(2)：63.

[3] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 成人社区获得性肺炎基层诊疗指南：2018年[J]. 中华全科医师杂志，2019，18(2)：117-126.
Chinese Medical Association，Chinese Medical Journals Publishing House Co.，Ltd.，General Practice Branch of Chinese Medical Association，etc. Guideline for primary care of adult community acquired pneumonia：2018[J]. Chin J Gen Pract，2019，18(2)：117-126.

[4] 全国细菌耐药监测网. CHINET 2023年全年细菌耐药监测结果[EB/OL].(2024-03-05)[2024-08-22]. https://www.chinets.com/Content/File/CHINET%202023%E5%B9%B4%E7%BB%86%E8%8F%8C%E8%80%90%E8%8D%AF%E7%9B%91%E6%B5%8B%E7%BB%93%E6%9E%9C.pdf.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. CHINET 2023 annual bacterial resistance monitoring results[EB/OL].(2024-03-05)[2024-08-22]. https://www.chinets.com/Content/File/CHINET%202023%E5%B9%B4%E7%BB%86%E8%8F%8C%E8%80%90%E8%8D%AF%E7%9B%91%E6%B5%8B%E7%BB%93%E6%9E%9C.pdf.

[5] 王潜，杨菊华，陈乡，等. 基于宏基因组二代测序的儿童肺炎支原体耐药基因位点分析[J]. 中华儿科杂志，2024，62(5)：457-461.
WANG Q，YANG J H，CHEN X，et al. Metagenomic next-generation sequencing-based retrospective investigation of the drug resistance sites of *Mycoplasma pneumoniae* in children[J]. Chin J Pediatr，2024，62(5)：457-461.

[6] DRAPER M P，WEIR S，MACONE A，et al. Mechanism of action of the novel aminomethylcycline antibiotic omadacycline[J]. Antimicrob Agents Chemother，2014，58(3)：1279-1283.

[7] BURGOS R M，RODVOLD K A. Omadacycline：a novel aminomethylcycline[J]. Infect Drug Resist，2019，12：1895-1915.

[8] HUBAND M D，PFALLER M A，SHORTRIDGE D，et al. Surveillance of omadacycline activity tested against clinical isolates from the United States and Europe：results from the SENTRY antimicrobial surveillance programme，2017[J]. J Glob Antimicrob Resist，2019，19：56-63.

[9] US Food and Drug Administration. Omadacycline injection and oral products：FDA identified breakpoints for omadacycline[EB/OL].(2022-06-06)[2024-05-28].https://www.fda.gov/drugs/development-resources/omadacycline-injection-and-oral-products.

[10] WAITES K B，CRABB D M，LIU Y，et al. *In vitro* activities of omadacycline (PTK 0796) and other antimicrobial agents against human *Mycoplasmas* and *Ureaplasmas*[J]. Antimicrob Agents Chemother，2016，60(12)：7502-7504.

[11] KOHLHOFF S A，HUERTA N，HAMMERSCHLAG M R. *In vitro* activity of omadacycline against *Chlamydia pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother，2019，63(2)：e01907-e01918.

[12] SHOEN C，BENAROCH D，SKLANEY M，et al. *In vitro* activities of omadacycline against rapidly growing *Mycobacteria*[J]. Antimicrob Agents Chemother，2019，63(5)：e02518-e02522.

[13] STAPERT L，WOLFE C，SHINABARGER D，et al. *In vitro* activities of omadacycline and comparators against anaerobic bacteria[J]. Antimicrob Agents Chemother，2018，62(4)：e00018-e00047.

[14] WATKINS R R，DERESINSKI S. Omadacycline：a novel tetracycline derivative with oral and intravenous formulations[J]. Clin Infect Dis，2019，69(5)：890-896.

[15] LEPAK A J，ZHAO M，MARCHILLO K，et al. *In vivo* pharmacodynamic evaluation of omadacycline (PTK 0796) against *Streptococcus pneumoniae* in the murine pneumonia model[J]. Antimicrob Agents Chemother，2017，61(5)：e02316-e02368.

[16] LEPAK A J，ZHAO M，MARCHILLO K，et al. *In vivo* pharmacodynamics of omadacycline against *Staphylococcus aureus* in the neutropenic murine thigh infection model[J]. Antimicrob Agents Chemother，2019，63(7)：e00624-e00619.

[17] MACONE A B，CARUSO B K，LEAHY R G，et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of omadacycline，a novel aminomethylcycline[J]. Antimicrob Agents Chemother，2014，58(2)：1127-1135.

[18] ENDERMANN R，LADEL C H，BROETZ-OESTERHELT H，et al. BAY 73-7388，a novel aminomethylcycline，is highly active *in vivo* in a murine model of *Pneumococcal pneumonia*[EB/OL].[2024-08-16].https://api.semanticscholar.org/CorpusID：4489448.

[19] KARLOWSKY J A，STEENBERGEN J，ZHANEL G G. Microbiology and preclinical review of omadacycline[J]. Clin Infect Dis，2019，69(Suppl. 1)：S6-S15.

[20] STEENBERGEN J, TANAKA S K, MILLER L L, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of omadacycline against two biothreat pathogens, *Bacillus anthracis* and *Yersinia pestis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(5): e02416-e02434.

[21] HONEYMAN L, ISMAIL M, NELSON M L, et al. Structure-activity relationship of the aminomethylcyclines and the discovery of omadacycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(11): 7044-7053.

[22] YANG W R, MOORE I F, KOTEVA K P, et al. TetX is a flavin-dependent monooxygenase conferring resistance to tetracycline antibiotics[J]. J Biol Chem, 2004, 279(50): 52346-52352.

[23] 叶卓幸,汤燕君,何璐茜,等. 四环素类抗生素耐药研究进展:质粒介导的替加环素耐药机制[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(4): 122-140.
YE Z X, TANG Y J, HE L X, et al. Mechanisms of tetracycline resistance: plasmid-mediated tigecycline resistance [J]. Asian J Ecotoxicol, 2022, 17(4): 122-140.

[24] MOORE I F, HUGHES D W, WRIGHT G D. Tigecycline is modified by the flavin-dependent monooxygenase TetX [J]. Biochemistry, 2005, 44(35): 11829-11835.

[25] CHEN C, CUI C Y, ZHANG Y, et al. Emergence of mobile tigecycline resistance mechanism in *Escherichia coli* strains from migratory birds in China[J]. Emerg Microbes Infect, 2019, 8(1): 1219-1222.

[26] HE T, WANG R, LIU D J, et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(9): 1450-1456.

[27] TANAKA S K, VILLANO S. *In vitro* and *in vivo* assessments of cardiovascular effects with omadacycline[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9): 5247-5253.

[28] GOTFRIED M H, HORN K, GARRITY-RYAN L, et al. Comparison of omadacycline and tigecycline pharmacokinetics in the plasma, epithelial lining fluid, and alveolar cells of healthy adult subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9): e01117-e01135.

[29] BUNDRANT L A, TZANIS E, GARRITY-RYAN L, et al. Safety and pharmacokinetics of the aminomethylcycline antibiotic omadacycline administered to healthy subjects in oral multiple-dose regimens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e01417-e01487.

[30] TZANIS E, MANLEY A, VILLANO S, et al. Effect of food on the bioavailability of omadacycline in healthy participants[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(3): 321-327.

[31] RODVOLD K A, PAI M P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous omadacycline[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl. 1): S16-S22.

[32] TANAKA S K, TZANIS E, VILLANO S. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of oral and Ⅳ omadacycline, a new class of aminomethylcyclines[C]//European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Program and Abstracts of the 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Basel, Switzerland: Congress of the European Society of Clinical Microbiology and Infection Disease, 2016: P1318.

[33] BERG J K, TZANIS E, GARRITY-RYAN L, et al. Pharmacokinetics and safety of omadacycline in subjects with impaired renal function[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e02017-e02057.

[34] CORNELY O A, FILE T M, Jr, GARRITY-RYAN L, et al. Safety and efficacy of omadacycline for treatment of community-acquired bacterial pneumonia and acute bacterial skin and skin structure infections in patients with mild-to-moderate renal impairment[J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 57(2): 106263.

[35] ZHANEL G G, ESQUIVEL J, ZELENITSKY S, et al. Omadacycline: a novel oral and intravenous aminomethylcycline antibiotic agent[J]. Drugs, 2020, 80(3): 285-313.

[36] HUNT T L, TZANIS E, BAI S, et al. The effect of verapamil, a P-gp inhibitor, on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of omadacycline in healthy adults: a phase Ⅰ, open-label, single-sequence study[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2021, 46(1): 85-92.

[37] STETS R, POPESCU M, GONONG J R, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 517-527.

[38] LIN F, HE R, YU B, et al. Omadacycline for treatment of acute bacterial infections: a meta-analysis of phase Ⅱ/Ⅲ trials[J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1): 232.

[39] 史海燕,胡英,黄建荣,等. 奥马环素对比美罗培南联合利奈唑胺治疗肺部感染:一项真实世界队列研究[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(3): 210-214.
SHI H Y, HU Y, HUANG J R, et al. Comparison of omadacycline and meropenem plus linezolid in treatment of pulmonary infection: a real-world cohort study[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2023, 16(3): 210-214.

[40] 程文斌,陈晔. 奥马环素治疗鹦鹉热衣原体肺炎1例[J]. 中国现代医生, 2023, 61(18): 140-142.
CHENG W B, CHEN Y. A case of pneumonia treated with omacycline[J]. China Mod Dr, 2023, 61(18): 140-142.

[41] FANG C Q, XU L M, TAN J R, et al. Omadacycline for the treatment of severe *Chlamydia psittaci* pneumonia complicated with multiple organ failure: a case report[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 5831-5838.

[42] WANG J, DONG S Y, FANG M J, et al. Omadacycline for the treatment of severe *Chlamydia psittaci* pneumonia complicated with guillain-barre syndrome[J]. Infect Drug Resist, 2024, 17: 81-87.

[43] XU L M, FANG C Q. Case report: omadacycline in the treatment of macrolide-unresponsive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an adolescent patient[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1244398.

（收稿日期：2024-04-24　修回日期：2024-07-28）
（编辑：舒安琴）