

· 特约稿 ·

抗结核病药物的研究进展

王 巍, 金关甫

(解放军第 309 医院结核病中心, 北京 100091)

[摘要] 近年来, 抗结核药物研制进度加快, 已经在原有抗结核药物的基础上, 先后增加了一些新药, 中医药的抗结核药理机制的研究已经引起重视。但也应该看到, 一个新药从研制开发到临床应用并被证明安全有效, 需要花费相当长的时间和大量的人力、物力。因此, 应该尽量合理使用抗结核药物。在结核病的常规治疗中, 利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素仍然是最主要的抗结核一线药物。对复发和耐多药的结核患者而言, 一些老药和新研制的新药, 如丙硫异烟胺、阿米卡星、帕司烟肼、利福布丁、左氧氟沙星、卷曲霉素和阿莫西林/克拉维酸钾等正在发挥越来越大的作用。

[关键词] 抗结核药物; 化学疗法

[中图分类号] R978.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)03-0131-04

结核病的化学药物治疗特别是短程化疗的应用, 使人类在与结核病的斗争中取得了令人瞩目的成就。但随着耐多药结核病和艾滋病患者的增多, 全球出现第 3 次结核病回升, 给结核病控制带来了极大的困难。为了回应挑战, 人们想了种种方法, 其中新药的研制和应用是重要的一环, 并已经获得了显著的进展, 现将抗结核药物研究进展介绍如下。

1 近年研制开发的抗结核新药

1.1 氟喹诺酮类药物 氟喹诺酮类药物, 特别是第 3 代氟喹诺酮类药物有较强的抗结核分支杆菌活性, 对巨噬细胞内外的结核杆菌均有活性, 主要作用于细菌 DNA 复制过程中的 DNA 旋转酶, 干扰细菌 DNA 合成, 导致 DNA 降解和细菌死亡。由于结核分支杆菌对氟喹诺酮类药物产生自发突变率很低 ($1/10^7 \sim 1/10^6$), 与其他抗结核药物之间无交叉耐药性, 这类药物目前已经成为耐药结核病的常规主要选择用药。氟喹诺酮类药物的优点是胃肠道吸收好, 组织穿透性好, 表观分布容积大, 清除半衰期较长, 适合长程给药^[1]。近十几年来, 研究较多的氟喹诺酮类药物有以下几种。

1.1.1 氧氟沙星 (ofloxacin, DL8280, OFLX) 又名氟嗟酸、恶嗟氟哌酸、奥复星、泰利必妥, 是第 3 代氟喹诺酮类药物中治疗结核病文献报道最多的药物。氧氟沙星对结核分支杆菌的最小抑菌浓度 (MIC) $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 最低杀菌浓度 (MBC) 为 $1.0 \sim 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在下呼吸道组织、胎盘、羊水和乳汁中的浓度要高于血清浓度。巨噬细胞内外 MIC 十分相近。该药在体内基本

不代谢, 以原形随尿排出。氧氟沙星与吡嗪酰胺 (PZA) 在巨噬细胞中产生协同作用。人体对氧氟沙星的最大耐受量为 $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 国内常用抗结核剂量为 $300 \text{ mg}, \text{bid}$ 。

1.1.2 环丙沙星 (ciprofloxacin, CPLX) 又名环丙氟哌酸、悉复欢或特美力。环丙沙星对结核分支杆菌的 MIC 和 MBC 与氧氟沙星相似, 口服吸收好, 组织浓度特别是尿液、胆汁和前列腺浓度要高于血浓度 30 多倍, 对前列腺炎和前列腺结核疗效明显。目前已经作为抗菌药和抗结核药物应用于临床。由于环丙沙星胃肠吸收差, 生物利用度仅为 $50\% \sim 70\%$, 体内抗结核活性弱于氧氟沙星, 应用不如氧氟沙星广泛。

1.1.3 左氧氟沙星 (levofloxacin, DR-3355, S-OFLX, LVFX) 又名左旋沙星、左旋氧氟沙星、可乐必妥、来立信、利复星。1986 年开发研制的第 3 代氟喹诺酮药物, 为氧氟沙星的左旋异构体, 对结核分支杆菌的 MIC 为 $0.78 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, MBC 为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。均为氧氟沙星的 2 倍。

这种差别可能与抗 DNA 旋转酶活性不同有关^[2]。左氧氟沙星口服吸收迅速, 在支气管和肺组织中的浓度很高, 巨噬细胞内外药物浓度十分相近。而且该药的不良反应发生率 $< 3\%$ 。由于左氧氟沙星有良好的抗结核活性、优良的药动学、较高的安全性和与其他抗结核药物无交叉耐药性等优点, 左氧氟沙星正逐步取代氧氟沙星成为耐多药结核病的主要治疗药物。

1.1.4 司帕沙星 (sparfloxacin, AT-4140, SPFX) 又名司派沙星, 是 20 世纪 90 年代早期研制的第 3 代氟喹诺酮类药物, 也是目前临床应用的氟喹诺酮类药物中抗结核杆菌药物活性最高的一种。MIC 约为 0.25

[收稿日期] 2003-03-20 **[修回日期]** 2003-04-09

[作者简介] 王 巍 (1950 -), 男, 安徽萧县人, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事结核病的研究。

$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, MBC 约为 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 该药口服吸收好, 口服后 3~5 h 血药浓度就达峰值, 半衰期为 15~20 h, 体内组织分布广, 在痰液、扁桃体、皮肤、女性生殖器官和前列腺组织浓度高于血液浓度, 但对脑脊液的渗透有限。单次口服司帕沙星 200 mg 后, 脑脊液的药物浓度低, 仅 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 左右。司帕沙星突出的不良反应为光毒性(过敏性皮炎), 临床应用受到了一定的限制。

1.1.5 莫西沙星(moxifloxacin, MXFX, Bay12-8039) 是近几年开发出来的第 4 代氟喹诺酮类药物, 抗结核分支杆菌活性已受到大家瞩目。莫西沙星对结核杆菌强毒株的 MIC 为 $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 动物实验中的莫西沙星杀菌力优于司帕沙星^[3]。1997 年起已经在世界各地进行多中心的临床试验, 具有一定的开发潜力。尽管氟喹诺酮类药物具有较好的抗结核作用, 但抗菌作用仍不能与第一线杀菌药物利福平和异烟肼相比。临床上常常用于复治和耐多药结核病。氟喹诺酮类药物可以影响幼年动物的软骨发育, 对儿童和孕妇的安全性至今尚未定论, 这两类人群原则上不考虑使用氟喹诺酮类药物。

1.2 利福霉素类 自 1962 年第一个利福霉素类药物利福霉素 V 用于临床后, 利福霉素类药物的研究一直很活跃, 1965 年利福平问世, 1974 年我国研制了利福定, 1977 年我国研制了利福喷汀, 1984 年用于临床。20 世纪 80 年代国外研制了利福布汀, 20 世纪 90 年代国外又相继研制了利福霉素类 FCE、CGP 和 KRM 系列, 可以认为利福霉素类药物在结核病的治疗史上占有非常重要的地位。

1.2.1 利福喷汀(rifapentine, DL473, RPE, RPT) 又名环戊哌利福霉素, 1976 年意大利首先报道, 1977 年我国开始研制, 并于 1984 年用于临床, 是我国最先研制、推广使用的高效、长效的抗结核药物, 试管中抗菌活性比利福平高 2~10 倍, 口服吸收好, 清除半衰期较利福平延长 4~5 倍。每周 1 次服药 500~600 mg, 9 个月联合化疗疗程结束时, 痰菌阴转率、病变治疗有效率和空洞闭合率与利福平每日联用组治疗效果一致, 表明临床治疗效果与利福平相似。

1.2.2 利福布汀(rifabutin, ansamycin, LM427, RFB, RBU) 是螺哌啉利福霉素 s 的衍生物, 作用机制为抑制 RNA 聚合酶, 干扰 DNA 生物合成。口服吸收快, 4 h 达到峰值。在人体组织分布良好, 在肺组织的浓度比血浆浓度高 5~10 倍。尿液浓度比血浆浓度高 100 倍, 利福布汀的口服生物利用度和血清蛋白结合率较利福平低, 早期杀菌活性不如利福平^[4]。利福布汀与

其他抗结核药物无交叉耐药, 但与利福霉素衍生物之间有交叉耐药。但有人提出近 1/3 耐利福平的结核杆菌对利福布汀有不同程度的敏感性。临床上已将利福布汀试用于治疗不同类型的结核患者, 疗效与利福平接近, 利福布汀对鸟-胞内分支杆菌也有较好的治疗作用。主要用于耐药结核病和非结核分支杆菌病的治疗。

1.2.3 苯 嗉利福霉素-1648(KRM-1648) 苯 嗉利福霉素-1648 为苯 嗉利福霉素 5 种衍生物之一, 动物实验小鼠结核病治疗结果显示单剂苯 嗉利福霉素-1648 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的疗效明显优于利福平 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。与异烟肼和乙胺丁醇联用疗效也优于利福平与异烟肼和乙胺丁醇联用。该药处于研究阶段, 尚未用于临床。其他研究的利福霉素类药物有哌啉类长效利福霉素例如 CGP27557、CGP29861、CGP40/469A、CGP7040 等, 哌啉利福霉素(L4979)、乙硫利福霉素(PE-WC)、丙脞利福霉素(AF-IBI)、吡咪吡利福霉素(L105/A0817185)、偶氮甲基利福霉素(FCE2250)和甲氮哌啉甲基利福霉素(FCE22807)。

1.3 氨基苷类药物

1.3.1 阿米卡星 阿米卡星是卡那霉素引入氨基羟丁酰链的半成品, 体外抗结核活性高于卡那霉素, 目前有逐渐取代卡那霉素抗结核的倾向, 主要用于耐药结核病, 对耐卡那霉素的结核杆菌治疗有效, 是复治化疗方案中常用的有效药物。

1.3.2 异帕米星(isepamicin, ISM) 是庆大霉素 B 和卡那霉素 A 的结合物, 抗菌活性不如阿米卡星, 但对耐阿米卡星的结核菌株有效。

1.3.3 巴龙霉素(paromomycin, PRM) 是一种新的氨基苷类药物, 体外试验证明对耐药结核杆菌有效, 但与链霉素和卡那霉素交叉耐药。目前国外已将该药列入有效的抗结核药物加以研究, 主要用于耐多药结核病的治疗^[5]。

1.4 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂复合物 结核分支杆菌能产生 β -内酰胺酶, 将药物破坏导致耐药。当 β -内酰胺类抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂合用时, 就能抑制结核菌产生 β -内酰胺酶, 使 β -内酰胺类药物发挥抑菌和杀菌作用。阿莫西林+克拉维酸(安美汀)、替卡西林+克拉维酸(特美汀)和氨苄西林+克拉维酸(优立新)对结核杆菌有抑制作用, 常作为耐药结核病治疗的选择用药。

1.5 新大环内酯类药物 这类药物是红霉素的衍生物, 抗分支杆菌的作用机制是菌体内核蛋白体的 SOS 亚基可逆性结合, 干扰蛋白质的合成。新大环内酯类

药物有罗红霉素、阿奇霉素和克拉霉素,罗红霉素抗结核杆菌作用最强。与利福平和异烟肼有治疗协同作用。这类药物共同特点是对酸稳定,口服易吸收,组织穿透性好,组织细胞内浓度高于血药浓度,并有中等长的半衰期。新大环内酯类药物主要用于非结核分支杆菌感染和耐多药结核病的治疗。

1.6 多肽类药物

1.6.1 卷曲霉素 卷曲霉素是从卷曲链霉菌属中获得的一种杀菌药,对耐链霉素、卡那霉素或阿米卡星的细菌依然有效。静脉用卷曲霉素将问世。

1.6.2 思维霉素 (enviomycin, EVM; tuberactinomycin, TUM-N) 又名放线菌素-N,抗结核作用相当于卡那霉素的一半,但对肾脏和听力的毒性反应较轻,对耐链霉素和卡那霉素的菌株有效。

1.7 氨硫脲衍生物类药物 近年来国外合成了几种氨硫脲衍生物,其中以乙酰唑啉_{N₄}吡咯烷氨硫脲最引人注目,其抗菌活性优于氨硫脲。动物实验还发现苯乙炔基甲基甲酮缩氨硫脲对小鼠结核病有显著疗效。

1.8 硝基咪唑类药物 CGI-17341 在新的抗结核药物中最具代表性,抗结核活性可与异烟肼和利福平相似,而且与异烟肼、利福平和链霉素无交叉耐药,有望成为新的抗结核药物。

1.9 吩嗪类药物 吩嗪类药物曾经用于治疗麻风病。近年来也开始用于耐多药结核病。该类药以氯苯吩嗪活性最强,该药与结核分支杆菌 DNA 结合抑制转录,从而抑制结核分支杆菌生长,它与 β -干扰素合用可以恢复吞噬细胞的吞噬作用。可作为耐药结核病治疗选择药物之一。三氟拉嗪 (trifluoperazine, TFP, 甲哌氟丙嗪) 为吩嗪的哌嗪衍生物,对结核杆菌有一定的抗菌活性。

1.10 其他类药物

1.10.1 6-环辛氨基-5,8 喹啉酮 又名 CQQ (gangamicin, GM), 试管内 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可以抑制结核杆菌, $1 \sim 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可以抑制细胞内结核杆菌。在活体内对耐药结核杆菌和敏感菌的活性相当。

1.10.2 硫乳霉素 (thiolactomycin, TLM) 为结核杆菌脂肪酶和分枝酸合成的抑制药,试管内有杀灭细胞内结核杆菌的作用。

1.10.3 DUP-721 属于 唑烷二酮类的新型合成抗菌药,浓度 $1.25 \sim 4.00 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 可以抑制所有敏感或耐药的结核菌株。与其他抗结核药物无交叉耐药。

1.10.4 帕司烟肼 又名力排肺疾、结核清,是以特殊的方法将异烟肼 (INH) 和对氨基水杨酸钠 (PAS-Na) 分子结合,形成一种新的化合物。动物试验结果显示

帕司烟肼较同剂量的异烟肼疗效高 5 倍,也明显高于以物理方式混合的 INH 加 PAS-Na,而且毒性低、耐受性好,是目前治疗耐药结核病和轻型儿童结核病的常用药物之一。

1.11 复合制剂 又名复方药、混合药或固定剂量复合剂。指数种不同药物按一定的剂量配方,混合成一种复合制剂,是抗结核药物剂型的改进。这类药物有复方利福平胶囊、卫非特、卫非宁、利福烟胺和肺安、肺宁等。

2 中医药治疗结核病的研究进展

耐多药结核病日趋增多,使西药疗效降低,中药的优势被人们所重视。肺结核辩证施治及中药治疗是结核病化疗的重要辅助治疗手段。近年来,中医辩证施治理论和中药研制有了进一步发展。中医辩证施治理论重点强调了气虚肺结核患者需要扶正固本;养阴是治疗结核病的重要方法之一;在结核病治疗中要重视活血化痰法^[6]。常用的中成药有以下几种^[7]。①金水宝:与抗结核药物有协同作用,能显著提高巨噬细胞吞噬作用,改善细胞膜脂质代谢,抑制钙离子内流,保护细胞膜,减少化疗不良反应。②哈蚧丸:试验发现哈蚧丸药物浓度在培养基中含量达到 1% 时,对结核杆菌有明显的抑菌作用。③抗痨营养液:主要用于肺结核病、结核性脑膜炎和淋巴结核的辅助治疗。④优福宁、大蒜素胶囊、复方蜈蚣散、肾气丸和玉米花粉制剂均有报道可辅助治疗结核病。

3 新药的研究和应用方向

3.1 根据结核杆菌的生物学特性研制新药 许多微生物都有吡啶核环循环的代谢过程,但对结核杆菌的吡啶核环循环知之甚少,如果深入了解结核杆菌的吡啶核环循环,研制出含有吡啶核化学结构的抗结核药物,有可能阻断吡啶核环循环的代谢过程,发挥杀菌效应^[8]。

已经发现结核杆菌在营养缺乏时,会利用乙醛酸盐支路从脂质中摄取碳源,通过三羧酸循环合成氨基酸,其中乙醛酸盐支路的异柠檬酸裂合酶 (ICL) 是关键酶。实验发现结核杆菌潜伏期 ICL 水平增高,这是结核杆菌滞留和复发的根源。不能产生 ICL 的结核杆菌很快被免疫系统清除。可以认为,干扰结核菌的代谢过程可以促使免疫系统杀灭结核菌,凡是能抑制 ICL 活性或表达的物质都应该是治疗结核病的有效药物。如果研制成功,就能清除掉巨噬细胞内的结核杆菌。

3.2 深入研究药物传递系统,加强药物开发应用 抗结核药物疗效差的一个原因是药物渗入细胞量少或药

物到达靶位以前已经降解,感染部位达不到高浓度。利用脂质体或单克隆抗体作载体,使药物选择性作用于靶位,增加病灶或细胞内药物浓度,可以增加疗效。药效学显示链霉素、卡那霉素、阿米卡星和利福平脂质体抗菌活性显著高于游离药物,氧氟沙星和克拉霉素脂质体抗菌作用也明显提高^[9]。动物实验也已经显示抗菌药物脂质体对细胞内结核杆菌有效,除了庆大霉素脂质体与抗结核药物联用治疗感染结核菌的艾滋病患者外,目前其他抗结核药物脂质体尚未用于临床^[10]。尽快研制抗结核药物脂质体并用于临床有重要意义。

考虑到结核杆菌耐药机制包括细胞壁结构改变,通透性降低;某些酶的功能丧失;一些特定的蛋白对抗菌药物的亲和性降低,导致药物不敏感。因此寻找能对休眠菌和 L 型菌有杀灭作用的药物就十分重要。有报道大环内酯类药物(红霉素)、喹诺酮类药物和氨基苷类药物对 L 型菌有效,也有报道甲硝唑与利福平联用可以加强对休眠菌的杀灭作用^[11]。也可以通过载体将基因导入结核杆菌的染色体某个位点而恢复结核杆菌某些损失的功能,使结核菌更敏^[8]。

3.3 从机体免疫环节和途径入手研制新药 从某种意义上说,结核病是一种机体对结核分支杆菌感染免疫应答紊乱的免疫性疾病。这就给我们提供了这样的想象空间,有可能从以下这些方面入手和研制药物。

①应进一步深入研究宿主对结核病的保护性细胞免疫和病理性免疫的机制,同时也应加强研制能选择性激活细胞免疫反应(CMI)的药物。适度的迟发型变态反应(DTH)所产生的固态干酪组织可以抑制结核杆菌的生长繁殖,研制防止液化药物使用预防液化的治疗方法有利于治疗结核病和防止空洞形成,并能减少疾病的传播和传染。②从结核病免疫抑制的细胞基础和生化递质入手,阻断和避免抑制性环路的激活,这可能是临床开拓新的免疫制剂的途径之一。③近年来人们非常关注 Th 淋巴细胞歧化方向以及 Th₁/Th₂ 反应的平衡的问题^[12]。患者巨噬细胞活化使 1 α 羟化酶活跃,引起 1,25(OH)₂D₃ 增多,进一步抑制 T 细胞产生 IFN- γ 和 IL-2,使 IL-4 和 IL-5 增加。Th₁ 细胞免疫低下,是结核病免疫学的特征,也是结核病慢性化的原因之一。研制调节 Th 淋巴细胞歧化方向,维持 Th₁/Th₂ 反应的平衡的药物,可能对治疗有益。④ γ/δ T 细胞与 α/β T 细胞不同,主要对小分子非肽类抗原起反应,不需要预先刺激,在抗感染早期起作用^[13]。 γ/δ T 细胞缺乏的小鼠感染结核病后迅速死亡。如果能研制特异性激活 γ/δ T 细胞的化学药物,对结核病的早期预防、

治疗有重要意义。⑤细胞免疫因子研制、生产和使用参与结核病宿主免疫反应的细胞因子(特别是 IL-2 和干扰素),能提高患者的抵抗力,免疫治疗已经成为结核病重要辅助治疗方法。

3.4 抗结核药物的筛选 有报道脂多糖连接蛋白家族中的杀菌/通透蛋白(BPI)对 G⁻ 菌体蛋白有强烈的亲和性,因而有可能通过测试 BPI 或生物活性部分(25-KDa NH₂ 终端)筛选抗结核药的杀菌活力,有助于新药的研制^[8]。

[参考文献]

- [1] Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled study of rifabutin and uncontrolled study of ofloxacin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin[J]. *Tuber Lung Dis*, 1992, 73(1): 59-61.
- [2] Mor N, Vanderkolk J, Heifets L. Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against mycobacterium tuberculosis in vitro and in human macrophage[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38:1161-1164.
- [3] Ji B, Lounis N, Maslo C. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against mycobacterium tuberculosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42: 2066-2069.
- [4] Heifets L B, Lindholm Levy P F, Iseman M D. Rifambutin: minimal inhibitory and bactericidal concentrations for mycobacterium tuberculosis [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137:719-721.
- [5] Bates J H. Tuberculosis chemotherapy-the need for new antituberculosis drug is urgent[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151:942.
- [6] 弓显凤, 镍胤生. 耐多药结核病中西医结合研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2000, 10(2): 126-127.
- [7] 梁汉钦. 治疗结核病药物的进展[J]. *华夏医学*, 2001, 14(6): 201.
- [8] 潘 珏. 新型抗结核药物的研究进展[J]. *医药导报*, 2000, 19(1): 28-29.
- [9] Ouyej C O, Nightingale C H, Nicolau D P, et al. Efficacies of liposome-encapsulated clarithromycin and ofloxacin against mycobacterium avium M. intracellulare complex in human macrophages [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(3): 523-525.
- [10] 邓夕军, 刘 荣, 黄显泰, 等. 抗结核药物脂质体的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 1998, 33(4): 203-205.
- [11] 何国钧, 肖和平, 唐神结. 结核分支杆菌休眠菌、L 型菌及治疗[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 25(10): 585-