

喹诺酮类药物不良反应及其机制研究进展

吴光亮(浙江省宁波市李惠利医院,浙江 宁波 315040)

中图分类号:R978.26

文献标识码:A

文章编号:1007-7693(2006)08-0753-04

喹诺酮类抗生素(quinolone antibacterials, QA),又称吡酮酸类或吡啶酮酸类,是一类合成抗菌药,以细菌 DNA 螺旋酶为作用靶标,通过抑制细菌的 DNA 促螺旋酶(该酶是细菌的 II 型拓扑异构酶,能以其独特的超螺旋和舒张活性来控制

细菌 DNA 的形状和功能),从而使 DNA 不能控制 mRNA 和蛋白质的合成,细菌菌体延伸成丝状或形成液泡,再通过核酸外切酶降解染色体 DNA,因而影响了 DNA 的正常形态与功能,造成染色体的不可逆损害,从而阻断 DNA 的复制,使

细菌细胞不再分裂,产生杀菌作用^[1]。该类药物疗效可靠,发展迅速,但随着时间的推移和临床应用的日趋广泛,其不良反应的报道也日渐显现,不仅发生率较高,且涉及多个如神经、血液、泌尿、呼吸系统以及肝、肾、肌肉和骨骼等不同器官,主要表现为:胃肠道反应,神经中枢以及精神状态反应,变态反应,关节骨骼及肌肉损害,泌尿系统反应,大剂量或长期应用易至肝损害。笔者根据近年国内外研究报道对 QA 不良反应进行统计分析,并且深入探讨不良反应的发生机制,以期引起人们的重视,掌握此类药物不良反应涉及组织器官的情况及临床表现,对其提出适当的应对策略,为临床合理用药提供参考。

1 胃肠道反应

胃肠道等消化系统不良反应是 QA 最常引发的不良反应之一,发生率约为 2-16%,主要集中表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、结肠炎、消化道出血及胰腺炎等,但是该类反应通常较为轻微,且不需要进行专门的治疗,停药后胃肠道反应就自行消失。虽然长期用药可致天门冬氨酸氨基转移酶(GOT)、丙氨酸氨基转移酶(GPI)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GTP)、总胆红素(BRT)等升高,停药后亦可迅速恢复正常^[2]。在对 440 例呼吸系统感染病例的治疗观察中,莫西沙星的主要不良反应表现就是引起恶心以及腹泻,发生率为 10%^[3];蔡飞等对吉米沙星、曲伐沙星等第四代 QA 进行临床观察研究后发现,胃部不适、恶心、呕吐、腹泻、食欲减退等胃肠道不良反应最为常见^[4]。针对第二代(环丙沙星)、第三代(加替沙星)以及第四代(莫西沙星)的胃肠道不良反应机制研究揭示,因大剂量、长期服用该类抗生素,破坏了肠内菌群的自然生态平衡,大多数对其敏感的生理性细菌都被杀灭,而少数需氧性菌及兼性厌氧菌却能异常繁殖,数量增加,单纯腹泻、结肠炎和假膜性结肠炎等继发性腹泻的发生几率就大大增加,这一症状对于临床上难辨梭状芽孢杆菌引起的腹泻更为明显;同时该类抗生素具有一定的刺激性,刺激胃酸和胃蛋白酶的分泌,抑制黏液和 HCO_3^- 的分泌,抑制环氧化酶而致前列腺素(具有保护胃黏膜作用)的合成减少,削弱胃酸的防御机制,就直接损伤胃肠道黏膜,引发腹痛、恶心和腹泻^[5-7]。这些胃肠道的不良反应显示出剂量依赖性,虽然会随着停药而自行消失,但是在临床应用中也要随时观察,避免严重胃肠道反应的发生。

2 神经中枢以及精神状态反应

QA 亲脂性较强,能较好地透过血脑屏障进入脑组织,容易引起神经系统的不良反应,其发生率为 1%-17%,主要表现为头痛、头晕、失眠、感觉障碍、昏迷、运动障碍、共济失调、锥体外系症状、麻痹、听力下降、视力损害及多发性神经炎等^[8-11],临床上老年患者常出现该类症状^[12]。QA 对于患者的精神状态也存在一定不良反应:对于有癫痫病史的患者,曾有文献报道氧氟沙星静脉滴注时突然引发癫痫大发作,患者意识丧失,两眼上翻,牙关紧闭,四肢抽搐,停用药物后不再发作,因此,癫痫发作及精神紊乱者应避免使用^[13];不同年龄不同性别的患者在口服第四代 QA 氟喹酸 0.2~0.5g 每

日 2 次后,结果最快 1d,最慢 5d 即出现双手抖动,言语增多、寝食不安、乱穿他人衣服等精神症状^[14],说明其对于精神状态的不良反应虽然少见,但还是需要注意及时监控以及控制。QA 的部分结构与中枢抑制性介质丁-氨酪酸(GABA)拮抗剂部分有相似的构型,故可干扰 GABA 与受体结合,抑制 GABA 活性而产生中枢兴奋作用,与非甾体抗炎药合用时更能降低兴奋阈值,甚至出现惊厥。同时,该类药物除 N_1 -疏水基团外, C_6 -进行氟原子芳环化形成第四代 QA 后脂溶性加大,其高脂溶性对于神经中枢不良反应的发生也有一定促进作用。 C_7 -亲脂性的哌嗪基与诱发抽搐、惊厥和痉挛有一定的联系,是 QA 引发较为严重的神经中枢不良反应症状的基源结构^[15]。体外小鼠脑突触膜离子药理模型探讨 QA 的构效关系研究表明, C_7 侧链取代基对 GABA 阻滞作用影响最大,其中烷基取代哌嗪(大体积)侧链(如替马沙星、司帕沙星、氟罗沙星)与 GABA 受体结合力最弱,氨基吡咯环侧链(如托氟沙星,克林沙星)中等,非取代的哌嗪(如环丙沙星、依诺沙星、诺氟沙星)与 GABA 受体结合力最强^[16]。QA 中若干品种与茶碱、咖啡因的相互作用可引起惊厥,系由于 QA 抑制细胞色素 P450 酶,从而抑制茶碱 N-甲基化,升高血中茶碱浓度,导致茶碱的中枢神经系统毒性症状,如恶心、呕吐、震颤、不安激动、抽搐与心悸等,产生上述相互作用的概率以依诺沙星、克林沙星最高,其次为环丙沙星、诺氟沙星、培氟沙星、托氟沙星,而洛美沙星、氧氟沙星、氟罗沙星、替马沙星、司帕沙星以及新开发的加替沙星、莫西沙星很少发生或几无影响^[17, 18]。在此构效关系研究基础上,NAKAMURA 等研究后发现,将葛罗沙星进行小鼠脑室注射后,50mg/公斤体重即会引发间歇性痉挛,但是该反应较环丙沙星、曲伐沙星等轻微,且在旋转实验中葛罗沙星即使在更高的剂量下也不会抑制小鼠的运动协调能力,显示了较前几代喹诺酮类抗生素更好的应用潜力^[19]。这个基于 QA 构效关系的研究而对其结构成功改造的例子使得其临床应用的前景愈加广泛!

3 变态反应

QA 引发的皮肤过敏反应(包括红斑、瘙痒、风疹和皮疹)发生率较低,约为 2-8%,且大多数由 QA 的光敏反应导致。到目前为止,已在所有已知的 QA 中均观察到光毒性,以司帕沙星最为多见,其次为洛美沙星,培氟沙星也可发生。由于所有 QA 的光敏反应产生的细胞毒性比原药增高 10 倍以上,因此,应用该类药物期间应避免皮肤直接暴露在阳光下照射^[20]。研究表明,动物长期暴露在 QA(>78 周)和紫外光下,尽管除使用洛美沙星的动物外所有动物皮肤瘤都是良性的,但是仍可以观察到瘤增长。对人体进行短期抗菌治疗造成的影响目前还不清楚,但在使用 QA 治疗时,应避免暴露在阳光或人工紫外光源下^[21]。曾有文献报道,洛美沙星采用 400~800mg·d 后发生光敏皮肤病 2 例而不得不停药^[22]。QA 引发的变态反应临床表现范围从中度的红斑到严重的大疱疹,并通常发生在春季,并可以通过化合物暴露在紫外线下的降解率进行测定,也可通过体外或体内模型测定细胞的损伤来作临床前评价。光毒性最强的 QA 主要可

诱导单纯态氧和原子团而引起严重的组织损伤,与药物结构密切相关。光反应性和光毒性主要受 β -位取代基的影响,在此位置为氟取代,如以上列举的氟诺沙星、洛美沙星和司帕沙星,常显示相对较高的光毒性;而 β -位取代基为甲氧基的QA(如莫西沙星)表现出光稳定性。认识到这些构效关系后,开发出的新一代氟喹诺酮类药物(如格帕沙星、曲伐沙星或莫西沙星)仅表现出低光毒性,为QA的新应用提供了研究的方向。

4 关节骨骼及肌肉损害

QA具有软骨毒性,能引起肌肉、骨骼系统不良反应,可表现为关节痛、关节病、骨损害、肌肉痛、肌张力障碍、肌腱损害、胎儿骨畸形等。在动物实验中,所有QA都可引起幼年动物软骨组织损害,以狗最为敏感,动物愈年幼,关节损伤亦愈重^[23]。QA对软骨细胞有抑制作用,可引起关节病,病变主要发生在负重关节,受损软骨细胞的再生力很弱,可发生关节畸形,表现为关节肿胀和跛行。Yabe研究了氧氟沙星对于3月大小的幼龄雄犬软骨关节的损伤作用后得出结论,每天10mg/kg体重的剂量下,只要持续8d连续口服给药,就可以造成实验动物足软骨关节的不可逆性损害,且这一损害过程呈现剂量依赖性^[24]。环丙沙星、培氟沙星等对于软骨发育的损伤作用也有报道,而且对于幼龄犬软骨发育的抑制作用较为强烈^[25]。究其机制发现,QA可以干扰软骨基质成分(氨基葡萄糖、胶原、蛋白等)的分泌及合成,破坏线粒体DNA代谢,使DNA的合成及分化发生障碍,使软骨细胞发生退化及坏死。同时,软骨毒性的发病机制或许也可以从QA与镁的螯合作用加以解释,正是这种螯合作用产生的活性自由基最终对动物的软骨造成了不可逆的损伤。QA诱发幼龄犬的步态不稳与20世纪50年代对幼龄犬食用镁缺乏食物时的表现极为相像,对大鼠的关节软骨损伤程度与大鼠连续9日或更长时间食用镁缺乏食物时相差无几。通过补充镁制剂或维生素E可降低喹诺酮诱发的软骨损伤,这一事实进一步证实了QA的螯合活性与其软骨毒性之间的相关性^[26]。

5 肝肾毒性

因QA代谢产物主要经肾脏排泄,因此其泌尿系统不良反应时有报道。但是较为罕见。Fuhrmann总结大量病例的基础上,发现莫西沙星等第四代QA诱发急性肾功能衰竭几率较前三代QA更为罕见,这种肾功能障碍可能是由于高过敏反应或某种直接毒性所致^[27]。在环丙沙星、诺氟沙星、氧氟沙星及培氟沙星中血浆肌酐浓度升高发生率为0.2%~1.3%;环丙沙星、氧氟沙星及培氟沙星诱发氮质血症的发生率估计为1.19%~1.31%;左旋氧氟沙星、司帕沙星、格帕沙星和曲伐沙星不会诱发晶尿症、间质性肾炎和急性肾功能障碍^[28]。虽然QA诱发肾功能障碍的发生率低,但其造成的后果较严重,鲁晓勇等曾报道因使用氧氟沙星出现少尿的严重后果,所以在使用QA特别对肾功能不全的老年患者,不可掉以轻心^[29]。QA的肝毒性也很罕见,肝功能异常发生率为1.5%,并且大多数通常为一过性的肝功能生化指标升高。动物长期给予高剂量QA可产生明显肝毒性,以静脉注射尤

为严重,可见肝肿胀、胆汁淤积甚至肝细胞坏死。QA临床常用量在人体少有肝脏不良反应,但萘啶酸、诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星偶有出现转氨酶一过性升高(有的可能高于正常上限3倍),巩膜和皮肤黄染,以及肝炎、胆汁滞留或肝衰竭甚至死亡。文献曾报道环丙沙星上市初期曾有4例用药后暴发肝衰竭,其中2例死亡,静脉注射患者(IV期临床试验)胆汁滞留的发生率为1/10万例,口服为0.81/10万例^[30]。在曲伐沙星上市前对动物进行的药理实验中,曾发现当使用剂量超过其治疗剂量时,会出现与肝小叶中心细胞液泡的退化及坏死相关的肝酶水平的升高,但具有可逆性,这说明该药潜在的肝毒性反应只要在其治疗剂量下,患者不会出现动物试验中的这种肝毒性反应。然而,出人意料的是在曲伐沙星上市后的全球约250万例处方中共出现了包括肝坏死和肝衰竭在内的140例(6/10万例)严重肝毒性反应,急性肝衰竭至少14例,其中5例需接受肝移植,另5例死亡。其肝组织学研究发现,这种肝坏死是一种涉及嗜曙红细胞渗透的肝小叶中心坏死(在约300万处方中其发生率为0.0056%)。FDA已建议该药仅限制使用于生命垂危,对该药敏感,或对其他药物耐药的感染性疾病^[31]。

QA以其广泛的抗菌活性和作用,体内分布广,以及相对深入的构效关系研究,为以QA为先导物,合理地进行分子设计合成新化合物的研究确定了重要方向。随着人们对QA分子核的不断修饰,可能生产出更多有价值的药物,新的QA药物可能具有以下特点:①更强的抗菌能力,尤其对葡萄球菌和肠球菌;②易于渗透入中枢神经系统和脑脊液;③强大的抗厌氧菌能力;④强大的抗分枝杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、假单胞菌、产碱菌属的能力;⑤药物耐受性好,不良反应少。新的QA还可能有较强的抗立克次体、疟原虫、奴卡氏菌、弓形虫、肺孢子虫、杜氏利氏曼原虫、真菌、DNA病毒等活性^[32]。研究的不断深入,将使QA也被更为广泛地应用于各种相关疾病的临床治疗中,为人类造福。作为当代抗感染化疗中最有希望和最具活力的研究方向之一,为了预防和阻止不良反应的发生,用药前应尽可能充分考虑患者的个体差异,同时做好QA的临床监控工作,掌握合适的剂量与疗程,药物研发上则要尽快地将克服该类药物现有不足之处的新一代QA应用于临床。

参考文献

- [1] GILES JA, FALCONIO J, YUENGER JD, *et al.* Quinolone resistance-determining region mutations and por type of *Neisseria gonorrhoeae* isolates: resistance surveillance and typing by molecular methodologies[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(11): 2085-2093.
- [2] OWENS RC Jr, AMBROSE PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(2): S144-157.
- [3] KUZMAN I, KINCL-BRODNJAK V, ERMAKORA S, *et al.* Efficacy of moxifloxacin in the treatment of respiratory tract infections: the Croatian post-marketing study[J]. *Lijec Vjesn*, 2005, 127(3-4): 77-81.

- [4] 蔡飞, 缪海均, 刘皋林, 等. 第四代喹诺酮类抗菌药的不良反应及药物相互作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 12(2): 111-113.
- [5] 苏华, 周晓东, 马爱华, 等. 常用药物引起的胃肠道不良反应及预防[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 1: 32-35.
- [6] 黄洁. 药源性胃肠道不良反应[J]. 海峡药学, 2005, 17(6): 182-183.
- [7] YIP C, LOEB M, SALAMA S, *et al.* Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001, 22(9): 572-575.
- [8] ALOS Jr. Quinolones[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2003, 21(5): 261-267.
- [9] RUBINSTEIN E. History of quinolones and their side effects[J]. *Chemotherapy*, 2001, 47(3): 44-48.
- [10] KEISER J, BURRI C. Evaluation of quinolone derivatives for antitrypanosomal activity[J]. *Trop Med Int Health*, 2001, 6(5): 369-389.
- [11] ERDEN BF, ULAK G, YILDIZ F, *et al.* Antidepressant, anxiogenic, and antinociceptive properties of levofloxacin in rats and mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, 68(3): 435-441.
- [12] 李洪标. 喹诺酮类药物致老年患者神经系统不良反应报告分析[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 6: 460-461.
- [13] 郑群, 张春宝. 氧氟沙星诱发癫痫大发作 1 例. 新药与临床, 1993, 12(5): 304.
- [14] 程正贤. 喹诺酮类抗菌药物的不良反应[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(11): 9-11.
- [15] 王浴生, 周黎明, 洪诤. 氟喹诺酮类药物不良反应的机制与化学结构研究[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 6: 401-407.
- [16] ANDERSON ME, MAZUR A, YANG T, *et al.* Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotic[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 296: 806-810.
- [17] KANG J, WANG L, CHEN XL, *et al.* Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K^+ Channel HERG[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(1): 122-126.
- [18] NAKAMURA T, FUKUDA H, MORITA Y, *et al.* Pharmacological evaluation of garenoxacin, a novel des-F(6)-quinolone antimicrobial agent: effects on the central nervous system[J]. *J Toxicol Sci*, 2003, 28(1): 35-45.
- [19] 沈娟, 刘生智. 喹诺酮类药物的合理应用及注意事项[J]. 中华现代临床医学杂志, 2005, 3(11): 1105-1106.
- [20] 张宏, 张伟. 喹诺酮类药物不良反应与用药注意事项[J]. 齐鲁医学杂志, 2003, 18(3): 360-362.
- [21] 于守巩. 洛美沙星的临床应用和不良反应[J]. 国外医学抗生素分册, 2002, 23(2): 87-88.
- [22] Shakibaei M, de Souza P, van Sickle D, *et al.* Biochemical changes in Achilles tendon from juvenile dogs after treatment with ciprofloxacin or feeding a magnesium-deficient diet[J]. *Arch Toxicol*, 2001, 75(6): 369-374.
- [23] Yabe K, Murakami Y, Nishida S, *et al.* A non-arthropathic dose and its disposition following repeated oral administration of ofloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, to juvenile dogs[J]. *J Vet Med Sci*, 2001, 63(8): 867-872.
- [24] Postnikov SS. Comparative efficacy and safety of ciprofloxacin, ofloxacin, and pefloxacin in treatment of respiratory infections in children with cystic fibrosis[J]. *Antibiot Khimioter*, 2001, 46(3): 16-20.
- [25] 刘明亮. 氟喹诺酮类抗菌药的临床毒性[J]. 国外医学抗生素分册, 2005, 26(3): 116-122.
- [26] Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, *et al.* Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 54(4): 780-784.
- [27] 刘明亮. 氟喹诺酮诱发的肾功能障碍[J]. 国外医学抗生素分册, 2003, 24(1): 34-37.
- [28] 董宪法, 邱季. 喹诺酮类药物的不良反应. 安徽医药, 2004, 9(2): 159-160.
- [29] 鲁晓勇, 陈宁, 罗烈岚. 氧氟沙星致少尿 1 例[J]. 中国新药与临床杂志, 1999, 18(6): 380-382.
- [30] COBAN S, CEYDILEK B, EKIZ F, *et al.* Levofloxacin-induced acute fulminant hepatic failure in a patient with chronic hepatitis B infection[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10): 1737-1740.
- [31] Guzman A, Garcia C, Marin AP. Four-week oral toxicity studies of the new quinolone antibacterial agent cefetoxacin tosylate in rats and marmoset monkeys[J]. *Arzneimittelforschung*, 2001, 51(5): 425-432.
- [32] 钱志平, 卢洪洲. 喹诺酮类药物的研究进展[J]. 世界感染杂志, 2005, 5(5): 432-435.