

# 新型抗菌药物研究进展与临床应用

叶静, 肖婷婷, 王雪婷, 朱云颖, 杨凯, 肖永红\*

(浙江大学医学院附属第一医院 传染病诊治国家重点实验室, 浙江 杭州 310003)

**[摘要]** 开发新型抗菌药物成为世界卫生组织 (WHO) 应对耐药细菌感染的主要策略。在有关新药研发政策激励下, 新型抗菌药物的研究与开发得到新药研发机构的重视。近 10 年来, 已有各种新型抗菌药物上市或处于不同开发阶段。简介全球已上市的主要用于治疗耐药菌感染药物, 包括新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方、头孢菌素、糖肽类、四环素类、噁唑烷酮类等, 对其相关药理学、临床研究、安全性等重点介绍, 以期对相关研究与临床应用提供参考。

**[关键词]** 新型抗菌药物; 细菌耐药;  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂; 头孢菌素; 四环素类; 噁唑烷酮类

**[中图分类号]** R978

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2021) 06-0403-10

## Research Progress and Clinical Application of New Antibiotics

YE Jing, XIAO Tingting, WANG Xueting, ZHU Yunying, YANG Kai, XIAO Yonghong

(State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**[Abstract]** The research and development of new antibiotics to deal with drug-resistant bacterial infection has become the main strategy of World Health Organization. Under the incentive of new drug R&D policies, the research and development of new antibiotics has attracted the attention of new drug research institutions. During the recent 10 years, quite a few innovative antibacterial drugs have been launched to the market or under development at different stages. In this review, the main drugs in the global market for the treatment of drug-resistant bacterial infections are introduced, including new  $\beta$ -lactamase inhibitor, cephalosporins, glycopeptides, tetracyclines, oxazolidinones, etc., with particular attention to their related pharmacology, clinical research, and safety, aiming to provide reference for the related research and clinical application.

**[Key words]** new antibiotic; bacterial resistance;  $\beta$ -lactamase inhibitor; cephalosporin; tetracycline; oxazolidinone

细菌耐药已经成为全球急需应对的公共卫生危机, 全球每年因耐药菌感染导致的死亡数已经超过 70 万人, 如果耐药不加以控制, 到 2050 年细菌感染将再次成为人类致死首要原因, 预计每年将有超过 1 000 万人死于耐药细菌感染, 累计社会经济损失将高达 100 万亿美元。为此, 世界卫生组织在 2015 年制定了“耐药控制全球行动计划”, 其中新型抗菌药物的研发是治疗各种耐药细菌感染最有效的手段。在各国政府对新型抗菌药物研究与开发鼓励政策下, 既往趋于沉寂的新抗菌药物研发在近 10 年来重新活跃起来, 并且不断有新产品上市供临床应用。本文就近年来开发的新型重要抗菌药物做简介, 以期

相关研究和临床应用提供参考。

### 1 新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方

随着碳青霉烯类耐药细菌流行, 具有抑制碳青霉烯酶活性的新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的研发成为新抗菌药物开发热点, 目前已有数个复方产品上市, 包括头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam)、亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦 (imipenem/cilastatin/relebactam)、美罗培南/法硼巴坦 (meropenem/vaborbactam)。

#### 1.1 头孢他啶/阿维巴坦

头孢他啶/阿维巴坦是头孢他啶与阿维巴坦按照质量比 4:1 组成的复方制剂, 被美国食品和药品管理局 (FDA) 批准用于复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染以及敏感菌导致的其他感染的治疗。

阿维巴坦属于二氮杂双环辛酮 (DBO) 化合物, 与传统的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂不同, 其不属于

**接受日期:** 2021-04-07

**项目资助:** 浙江省重点研发计划 (No. 2021C03068)

**\* 通信作者:** 肖永红, 主任医师, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 感染性疾病、细菌耐药、抗菌药物、合理用药;

**Tel:** 0517-87236421; **E-mail:** xiao-yonghong@163.com

β-内酰胺化合物。阿维巴坦对 Ambler A 类如超广谱 β-内酰胺酶 (extended-spectrum β-lactamases, ESBLs) 和肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)、C 类如头孢菌素酶 (Amp cephalosporinase, AmpC) 和某些 D 类酶 (OXA-48) 具有广泛抑制作用。与阿维巴坦

联合使用能恢复头孢他啶对因产生 β-内酰胺酶耐药的肠杆菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的抗菌活性, 对多重耐药菌、泛耐药菌、碳青霉烯耐药菌均展现出很强的活性, 特别对非金属碳青霉烯酶的抑制作用最为重要 (见表 1), 但对金属 β-内酰胺酶没有抑制作用<sup>[1]</sup>。

表 1 3 种新型 β-内酰胺酶抑制剂复方对各种碳青霉烯耐药细菌抗菌活性比较<sup>[1-2]</sup>

Table 1 Comparative *in vitro* antibacterial activity of three new β-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant bacteria

耐药细菌	头孢他啶/阿维巴坦/mg·L <sup>-1</sup>			亚胺培南/雷利巴坦/mg·L <sup>-1</sup>			美罗培南/法硼巴坦/mg·L <sup>-1</sup>		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围 (min, max)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围 (min, max)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC 范围 (min, max)
CRE	0.5	2	-	2	> 32	< 0.03, > 32	0.03	2	≤ 0.015, > 32
CREC	0.25	> 32	-	-	-	-	≤ 0.015	-	≤ 0.015, 0.5
CRKP	0.5	2	-	2	> 32	0.06, > 32	0.03	0.5	≤ 0.015, > 32
CRPA	4	16	-	2	32	0.25, > 32	2	4	0.25, > 32
CRAB	64	> 64	2, > 64	> 32	> 32	0.5, > 32	2	> 32	≤ 0.03, > 32

CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (碳青霉烯类耐药肠杆菌); CREC: carbapenem-resistant *Escherichia coli* (碳青霉烯类耐药大肠埃希菌); CRKP: carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌); CRPA: carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌); CRAB: carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌)

阿维巴坦与头孢他啶具有相似的体内代谢过程, 药物之间不存在相互作用。头孢他啶/阿维巴坦和亚胺培南/西司他丁治疗成人复杂尿路感染的疗效和安全性比较显示, 2 组的微生物学应答率良好, 分别为 70.4%、71.4%<sup>[3]</sup>。头孢他啶/阿维巴坦和美罗培南对照治疗医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 的疗效与安全性研究显示, 两者临床治愈率分别为 77.4%、78.1%<sup>[4]</sup>。头孢他啶/阿维巴坦/甲硝唑和亚胺培南/西司他丁治疗复杂腹腔感染的疗效与安全性研究发现, 两者微生物治愈率分别为 81.6%、85.1%。一项 meta 分析评估了头孢他啶/阿维巴坦单一疗法或与其他抗生素联合治疗碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的疗效, 结果显示单独使用或与其他抗生素联合使用的病死率不存在明显差异, 两者分别为 30.9%、38.1%, 微生物疗效分别为 63.4%、64.9%<sup>[5]</sup>。

头孢他啶/阿维巴坦引起的不良事件多数为轻至中度, 最常见为消化系统不良反应如腹泻、便秘和消化不良等。

## 1.2 亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦

雷利巴坦也属于 DBO β-内酰胺酶类抑制剂 (见表 1), 亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦 (500 mg/500 mg/250 mg) 复方已被美国 FDA 批准用于治疗选择有限的或没有其他可替代药物的复杂性尿路感染、复杂性腹腔内感染和 HAP/呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)。同样, 雷利巴坦对金属 β-内酰胺酶没有抑制作用<sup>[1]</sup>。

雷利巴坦与亚胺培南体内代谢过程相似。单次给药后雷利巴坦半衰期为 1.4~1.6 h; 亚胺培南半衰期为 1.0~1.2 h。多次给药与单次给药的药代动力学参数值无明显差异<sup>[6]</sup>。

一项 III 期临床试验比较了亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦与黏菌素联合亚胺培南/西司他丁治疗亚胺培南耐药菌感染的疗效和安全性, 结果显示 2 组患者微生物总体有效率分别为 71%、70%<sup>[7]</sup>; 亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗 HAP/VAP 的疗效与安全性比较显示, 亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦组与哌拉西林/他唑巴坦组全因病

死率分别为 15.9%、21.3%<sup>[8]</sup>。

亚胺培南/西司他丁/雷利巴坦安全性良好, 最常见的不良事件为腹泻和恶心。

### 1.3 美罗培南/法硼巴坦

法硼巴坦是一种含硼基的新型 Ambler A 类和 C 类  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂, 与美罗培南组成复方用于治疗耐药细菌引起的感染。法硼巴坦对 KPC 酶具有抑制作用, 同样对金属  $\beta$ -内酰胺酶没有抑制作用 (见表 1)<sup>[1]</sup>。法硼巴坦与美罗培南具有相似的体内代谢过程。美罗培南/法硼巴坦 (2g/2g) 单次静脉滴注后血药峰浓度 ( $C_{max}$ ) 分别为 40.6 和 50.7  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , 药时曲线下面积 (AUC) 分别为 142 和 168  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ , 药物清除率分别为 14.6 和 12.3  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ , 消除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 分别为 1.5 和 1.99 h。肾功能损害与药物清除率下降相关, 随着肾功能下降法硼巴坦清除率下降程度大于美罗培南, 因此使用过程中须注意随肾功能变化调整剂量<sup>[2]</sup>。

美罗培南/法硼巴坦与哌拉西林/他唑巴坦治疗成人包括急性肾盂肾炎在内的复杂尿路感染的疗效和安全性研究显示, 2 组总体有效率分别为 98.4%、94.0%, 微生物清除率分别为 66.3%、60.4%。美罗培南/法硼巴坦与最佳治疗方案 (包括多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷、替加环素单药或联合治疗及头孢他啶/阿维巴坦单药) 治疗碳青霉烯类肠杆菌感染的疗效与安全性研究显示, 2 组临床治愈率分别为 65.6%、33.3%, 第 28 天全因病死亡率分别为 15.6%、33%<sup>[9]</sup>。

## 2 新型头孢菌素

新型头孢菌素的开发也是新抗菌药物研发的方向之一, 已经上市的产品包括第 5 代头孢菌素 (头孢洛林、头孢比罗)、新头孢菌素  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方 (头孢洛扎/他唑巴坦) 和头孢地尔 (cefiderocol)。

头孢地尔是一种新型铁载体头孢菌素, 通过细菌铁载体蛋白进入菌体 (特洛伊木马机制), 再与青霉素结合蛋白结合而发挥杀菌作用。2019 年 11 月 FDA 批准头孢地尔用于复杂性尿路感染的治疗。

头孢地尔能够抵抗包括丝氨酸  $\beta$ -内酰胺酶

[ESBLs、KPC 酶、苯唑西林酶 (oxacillinase, OXA) 等] 和金属  $\beta$ -内酰胺酶 [新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶 (NDM)、维罗纳整合子编码的碳青霉烯酶 (VIM)、亚胺培南金属酶 (IMP) 等] 的水解作用, 对包括碳青霉烯耐药、多重耐药的肠杆菌科菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌属、嗜麦芽假单胞菌在内的革兰阴性杆菌具有很强的体外抗菌活性, 对革兰阳性菌及厌氧菌的体外抗菌活性则相对较弱<sup>[10]</sup>。

头孢地尔在健康受试者单次给药输注 2 000 mg 后,  $C_{max}$  为 156  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , AUC 为 389.7  $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  为 2.74 h。大约 60%~70% 的头孢地尔以原形从肾脏排泄, 仅有小于 10% 的头孢地尔以代谢产物的形式排泄。对于中重度肾功能不全及终末期肾病患者, 需要合理调整剂量。

一项随机、多中心、双盲 II 期临床研究结果表明, 头孢地尔治疗复杂性尿路感染的临床治愈率为 89.7%, 微生物清除率为 73%, 对照药物亚胺培南/西司他丁的临床治愈率为 87.4%, 微生物清除率为 56.3%<sup>[11]</sup>。头孢地尔与美罗培南用药 14 d 治疗 HAP 的全因死亡率分别为 12.8%、11.4%。比较头孢地尔与最佳治疗方案对碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的疗效与安全性的临床研究显示, 2 组的临床治愈率相似, 分别为 50%、52.6%<sup>[12]</sup>。Bassetti 等<sup>[12]</sup> 的研究结果支持头孢地尔作为选择有限的碳青霉烯类耐药感染的治疗药物。

## 3 新型糖肽类抗菌药物

新型糖肽类抗菌药物主要是万古霉素和替考拉宁的衍生物, 在全球各地上市的药物包括特拉万星 (telavancin)、达巴万星 (dalbavancin)、奥利万星 (oritavancin) 3 个药物 (见表 2)。

### 3.1 特拉万星

特拉万星是一种新型脂糖肽类抗菌药, 是万古霉素的半合成衍生物, 含有一个额外的亲脂性侧链和一个带负电荷的亲水基团, 能够对革兰阳性菌产生杀菌作用。特拉万星除通过与五肽聚糖前体的 D-Ala-D-Ala 末端结合而抑制细胞壁肽聚糖的交联, 从而达到抑制细胞壁的合成发挥抗菌作用外, 还会引起革兰阳性细菌的细胞膜去极化, 破坏膜电位并



改变细胞通透性,从而达到快速杀菌效果。特拉万星对各种阳性球菌和艰难梭菌具有抗菌活性,且抗菌作用较万古霉素强,对 VanB、VanC 型耐药肠球菌也具有抗菌作用,体外对万古霉素中介耐药的金黄色葡萄球菌 (vancomycin-intermediate *S.aureus*,

VISA)、耐药金黄色葡萄球菌也具有抗菌作用。体外研究发现,当特拉万星 AUC/MIC 比为 404 时获得最大杀菌效果;在免疫缺陷小鼠菌血症模型中,特拉万星对 VISA 亦有效<sup>[13]</sup>。

表 2 万古霉素和新型糖肽类单次给药药物药代动力学参数比较<sup>[13-16]</sup>

Table 2 Comparison of pharmacokinetics parameters of single-dose vancomycin and new glycopeptides

药代动力学参数	特拉万星 (10 mg·kg <sup>-1</sup> )	达巴万星 (1 000 mg)	奥利万星 (1 200 mg)	万古霉素 (1 000 mg)
C <sub>max</sub> /mg·L <sup>-1</sup>	93.6	287	138	25~50
AUC/mg·h·L <sup>-1</sup>	747	23 443	2 800	-
血浆蛋白结合率/%	90	93	85	34.3
V <sub>d</sub> /L·kg <sup>-1</sup>	0.1	0.11	87.6 L	0.584
Cl/mL·h <sup>-1</sup>	13.9 mL·h <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	51.3	445	7 880
t <sub>1/2</sub> /h	8	346	245	5.728
水疱液渗透率/%	40	60	19	-
用法用量	10 mg·kg <sup>-1</sup> , qd	第 1 天 1 000 mg, 第 8 天 500 mg, 每周 1 次	单剂量 1 200 mg	1 000 mg, q12h

特拉万星需要缓慢静脉输注给药,在给药剂量 1~12.5 mg·kg<sup>-1</sup> 范围呈线性药代动力学特征,平均消除半衰期为 7.5 h。特拉万星蛋白质结合率高(约 93%),能较好地进入肺泡上皮细胞衬液(epithelial lining fluid, ELF)和肺泡巨噬细胞。主要通过肾脏排泄清除,在健康的老年受试者中,特拉万星的清除率没有降低,但肾功能损害的成年患者中药物清除率(CCr < 30 mL·min<sup>-1</sup>)明显下降<sup>[17]</sup>。静脉血液滤过可显著帮助清除特拉万星。肝功能不全对特拉万星的药代动力学特征没有显著影响。

美国 FDA 批准特拉万星用于治疗复杂性皮肤及软组织感染和 HAP。复杂性皮肤及软组织感染临床试验中特拉万星临床治愈率与万古霉素相当;特拉万星对 HAP 的临床治愈率为 82.7%,且不低于万古霉素组(80.9%),其中对于由金黄色葡萄球菌引起的 HAP,特拉万星的治愈率(84%)高于万古霉素(74%)<sup>[18]</sup>。特拉万星和万古霉素的不良反应类似,但特拉万星肾损害发生率较万古霉素高。

### 3.2 达巴万星

达巴万星对革兰阳性菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*,

MSSA)、凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase negative *Staphylococcus*, CoNS)、链球菌等具有抗菌活性。达巴万星对耐青霉素和头孢曲松肺炎链球菌、替考拉宁不敏感 CoNS、非 VanA 型肠球菌具有活性;对革兰阳性厌氧菌也具有活性。

健康人中使用单剂量达巴万星 140~1 120 mg 后观察到线性药代动力学特征<sup>[14]</sup>。单次 1 000 mg 达巴万星给药后, C<sub>max</sub> 为 301 mg·L<sup>-1</sup>, AUC 为 23 843 mg·h·L<sup>-1</sup><sup>[15]</sup>。连续给药第 1 天使用达巴万星首剂 1 000 mg 后 C<sub>max</sub> 为 278.3 mg·L<sup>-1</sup>, 使用 500 mg 维持剂量后在第 8 天 C<sub>max</sub> 为 166.3 mg·L<sup>-1</sup>; 第 8 天和第 15 天的 AUC 分别为 10 577 和 20 473 mg·h·L<sup>-1</sup>。达巴万星的血浆蛋白结合率约为 93%, 约有 42% 的药物以原形从尿液中排泄<sup>[15]</sup>。达巴万星单次给药后的终末消除半衰期为 149~257 h<sup>[14-15]</sup>。肝功能不全和轻度肾功能不全(肌酐清除率 50~80 mL·min<sup>-1</sup>)患者达巴万星给药后的药代动力学特征无明显改变,无需调整剂量。达巴万星的 PK/PD 参数的指标是 AUC<sub>24h</sub>/MIC。

在社区获得性 MRSA 感染的患者中,达巴万星和利奈唑胺在临床和微生物学有效率上无明显差异。对于导管相关血流感染患者的治疗,达巴万星的治愈率为 87%,万古霉素的治愈率为 50%,经统计学

分析, 达巴万星的治疗效果优于万古霉素<sup>[19]</sup>。达巴万星的安全性良好, 与利奈唑胺类似, 主要的不良反应是口腔念珠菌病、腹泻、便秘、发热。

### 3.3 奥利万星

奥利万星由于独特的抗菌机制, 不仅对万古霉素敏感菌株有抗菌活性, 对万古霉素耐药菌也有抗菌活性, 包括万古霉素耐药肠球菌和糖肽类耐药的金黄色葡萄球菌。

奥利万星静脉给药剂量与峰浓度和 AUC 呈线性关系, 符合线性药动学特征。85% 的奥利万星与蛋白质结合。奥利万星具有广泛的组织分布, 分布容积约为  $1 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 肾脏是其排泄的主要途径, 其体内清除速率极慢, 给药后 7 d, 尿液药物回收小于 5%<sup>[16]</sup>, 其终末半衰期大于 10 d<sup>[20]</sup>。肥胖患者或中度肾或肝功能不全的患者不建议调整剂量。奥利万星主要表现出浓度依赖性的杀菌作用,  $C_{\max}/\text{MIC}$  与其杀菌效果相关,  $C_{\max}/\text{MIC}$  比率为 4 时足以在体外产生针对 MRSA 的标准接种物的杀灭活性<sup>[20]</sup>。

一项随机双盲研究中共有 968 例皮肤软组织感染患者, 475 例接受了奥利万星单剂量 1 200 mg 静脉滴注的治疗, 479 例接受万古霉素治疗, 共 10~14 d, 结果显示 2 组有效性无显著差异<sup>[21]</sup>; 奥利万星耐受性良好, 其不良反应发生率与万古霉素相当, 大多轻微且停药后短期内可恢复正常, 常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻、头痛、肢体和皮下脓肿。

## 4 噁唑烷酮类

噁唑烷酮类是研发比较活跃的抗菌药物, 除利奈唑胺外, 特地唑胺 (tedizolid) 和康泰唑胺 (contezolid) 是近期上市的药物。

### 4.1 特地唑胺

特地唑胺是继利奈唑胺之后美国 FDA 批准上市的第 2 个噁唑烷酮类药物, 对各种革兰阳性菌具有抗菌活性, 其 MIC 值仅为利奈唑胺的 1/8~1/4。该药主要用于多种革兰阳性菌引起的急性细菌性皮肤及皮肤软组织感染。

特地唑胺既可口服也可静脉注射给药。静脉滴注 200 mg 特地唑胺后  $C_{\max}$  为  $2.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 蛋白结合率为 70%~90%, 分布容积为 67~80 L, 易在肺巨

噬细胞内蓄积; 半衰期约为 12h; 口服生物利用度达 90% 以上, 静脉用药转为口服时无需剂量调节<sup>[22]</sup>。

一项全球多中心、随机、对照皮肤软组织感染研究显示, 静脉或口服常规剂量特地唑胺治疗的临床治愈率为 79.7%, 微生物清除率为 75.9%, 与对照药物利奈唑胺相似; 特地唑胺治疗 VAP 的临床治愈率为 56.3%, 利奈唑胺为 63.9%; 特地唑胺安全性良好, 最常见不良反应为恶心、腹泻、呕吐、便秘等消化道症状, 消化道不适及外周神经症状发生率低于利奈唑胺<sup>[23]</sup>。

### 4.2 康泰唑胺

康泰唑胺是我国开发的噁唑烷酮类药物, 其口服制剂即将上市。康泰唑胺对金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌、链球菌等多种阳性菌的  $\text{MIC}_{50}$  为  $0.25 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  为  $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 对 MRSA 和 VRE 的  $\text{MIC}_{50/90}$  不高于  $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 体外抗菌活性略优于利奈唑胺<sup>[24]</sup>。

我国健康人群药代动力学研究表明, 口服 800 mg 康泰唑胺后  $C_{\max}$  为  $26.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 表观分布容积为 24.5 L, 组织分布较为广泛, 清除率为  $8.83 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ , 消除半衰期约为 1.91 h<sup>[25]</sup>。康泰唑胺受试者耐受性良好, 目前已完成皮肤软组织感染的 III 期临床研究。

## 5 四环素类

继替加环素后, 近年来又有依拉环素 (eravacycline) 和奥马环素 (omadacycline) 2 个四环素类衍生物上市。

### 5.1 依拉环素

依拉环素是一种新型完全合成的含氟四环素衍生物, 2018 年 8 月美国 FDA 批准其上市, 用于成人复杂性腹腔感染治疗。依拉环素抗菌活性优于替加环素 (见表 3), 对临床常见革兰阳性、阴性需氧及兼性厌氧菌, 大多数厌氧菌以及头孢菌素、大环内酯类、 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂多重耐药菌均具有广泛的抗菌活性<sup>[26]</sup>。依拉环素动物试验显示, 与治疗反应最佳相关的药效学参数是  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 。

依拉环素在健康受试者中的口服生物利用度较低, 平均约为 28%, 单次口服 200 mg 后  $C_{\max}$  为  $(0.23 \pm 0.04) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , AUC 为  $(3.34 \pm 1.11) \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

静脉注射依拉环素的平均稳态分布体积 ( $V_{ss}$ ) 为  $3.3 \sim 4.2 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  为  $14.8 \sim 26 \text{ h}$ 。依拉环素蛋白结合率为  $71.4\% \sim 82.5\%$ , 具有非线性浓度依赖性关系。依拉环素主要通过细胞色素 P450 酶 (CYP) 3A4 和黄素单加氧酶介导的氧化代谢, 主要从粪便中排泄, 少量经肾脏排泄, 在肾功能不全或轻度至中度肝功能不全的患者 (Child-Pugh A 级和 B 级) 中不需要调整剂量, 但 Child-Pugh C 级患者需要调整剂量 [27]。

多项腹腔感染治疗研究发现, 依拉环素与碳青霉烯和左氧氟沙星疗效相当 [28]。依拉环素耐受性良好, 轻度的剂量相关的恶心和轻度静脉炎较常见。

腹腔感染依拉环素治疗组患者总不良事件发生率较碳青霉烯治疗组患者更高, 特别是恶心的发生率更高, 但严重不良事件停药的患者无显著差异。

## 5.2 奥马环素

奥马环素是米诺环素衍生物, 2018 年 10 月美国 FDA 批准其用于治疗成人急性皮肤和皮肤软组织细菌性感染及社区获得性细菌性肺炎 (CABP)。奥马环素对多种需氧革兰阳性、革兰阴性细菌和厌氧菌及一些非典型病原体具有较强的体外活性, 对革兰阳性菌活性与伊拉环素相似, 对革兰阴性细菌活性弱于伊拉环素 [29] (见表 3)。AUC<sub>0-24</sub>/MIC 为奥马环素最佳 PK/PD 指标。

表 3 依拉环素、奥马环素与替加环素体外抗菌活性比较 [26, 29]

Table 3 Comparison of *in vitro* antibacterial activity of eravacycline, omadacycline and tigecycline

细菌	依拉环素 /mg · L <sup>-1</sup>		奥马环素 /mg · L <sup>-1</sup>		替加环素 /mg · L <sup>-1</sup>	
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MSSA	0.06	0.12	0.12	0.25	0.12	0.5
MRSA	0.06	0.12	0.12	0.25	0.12	0.5
表皮葡萄球菌	0.06	0.25	-	-	0.25	0.5
无乳链球菌	0.03	0.03	0.06	0.25	0.06	0.12
肺炎链球菌	0.016	0.015	0.06	0.12	0.03	0.06
粪肠球菌	0.06	0.06	0.12	0.25	0.12	0.25
屎肠球菌	0.06	0.06	0.06	0.12	0.06	0.25
流感嗜血杆菌	0.12	0.25	1	1	0.12	0.25
卡他莫拉菌	0.03	0.06	0.25	0.25	≤ 0.12	0.25
淋球菌	0.13	0.25	-	-	0.25	0.5
大肠埃希菌	0.25	0.5	0.5	2	0.25	0.5
肺炎克雷伯菌	0.5	1	2	8	1	2
产酸克雷伯菌	0.25	1	1	2	1	2
奇异变形杆菌	1	2	16	> 32	8	16
普通变形杆菌	0.5	1	8	32	2	4
产气肠杆菌	0.25	1	1	4	0.5	2
阴沟肠杆菌	0.5	1	2	4	0.5	2
液化沙雷菌	1	2	4	8	2	4
枸橼酸菌	0.25	0.5	1	4	0.5	2
摩氏摩根菌	1	2	-	-	2	4
沙门菌	0.25	0.25	-	-	0.25	0.5
志贺菌	0.13	0.5	2	8	0.25	0.5
铜绿假单胞菌	8	16	-	-	16	32
鲍曼不动杆菌	0.5	1	4	8	0.5	4
嗜麦芽窄食单胞菌	0.5	1	-	-	2	8
脆弱拟杆菌	0.25	2	0.5	4	2	8
艰难梭菌	0.06	0.12	0.25	0.5	0.06	0.12
梭菌属	0.12	0.25	-	-	0.03	0.06
消化链球菌	0.06	0.25	0.12	1	0.06	0.25

MSSA: 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌; MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

奥马环素口服生物利用度为 34.5% (口服 300 mg 和静脉注射 100 mg 剂量有相似的暴露量)。健康受试者单次静脉输注 100 mg 奥马环素,  $C_{\max}$  为  $1.51 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , AUC 达  $9.36 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血浆蛋白结合率只有 21%,  $V_{\text{ss}}$  高达 190~204 L, 健康受试者中 ELF 和肺泡巨噬细胞的浓度较高。奥马环素在人体内基本不被代谢, 口服 300 mg 奥马环素后, 81.1% 从粪便中排泄, 14.4% 经尿液排泄。奥马环素的  $t_{1/2}$  为 13.5~17.1 h。对于肝肾功能损害的患者, 不需要调整奥马环素剂量。

奥马环素在治疗急性社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 及细菌性皮肤和皮肤软组织感染方面疗效不逊于利奈唑胺或莫西沙星<sup>[30-31]</sup>。奥马环素耐受性良好, 最常见的不良反应为胃肠道反应 (恶心、呕吐) 和注射部位局部不适。

## 6 其他新抗菌药物

### 6.1 普卓米星

普卓米星 (plazomicin) 是新一代注射用氨基糖苷类药物, 是西索米星的衍生物, 于 2018 年被美国 FDA 批准上市, 用于治疗敏感菌引起的成人复杂性尿路感染。普卓米星对大多数革兰阳性、革兰阴性需氧菌均具有良好体外抗菌活性, 包括产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶 (extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) 及碳青霉烯类耐药的肠杆菌科<sup>[32]</sup>。与其他氨基糖苷类药物一样, 普卓米星具有浓度依赖性杀菌活性。

成年人单次静脉注射普卓米星 ( $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 的  $C_{\max}$  为  $51 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , AUC 为  $226 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $V_d$  为 18 L。普卓米星血浆蛋白结合率约为 20%, 主要通过肾脏排泄, 在肾功能正常的患者中其平均血浆清除半衰期约为 3.5 h。中度肾功能不全患者, 普卓米星给药需要调整剂量。

普卓米星每日 1 次给药方案在治疗由肠杆菌科 (包括耐多药菌株) 引起的复杂性尿路感染的疗效并不劣于美罗培南。普卓米星常见不良反应以轻、中度消化道和中枢神经反应为主, 包括耳鸣、耳部不适、头痛、嗜睡、恶心、感觉减退、头晕和视力

模糊, 停药后可恢复。相较于同类其他药物, 普卓米星肾毒性明显较低<sup>[33]</sup>。

### 6.2 来法莫林

来法莫林 (lefamulin) 是首个在人体中可以全身使用的新型半合成截短侧耳素, 现已获得美国 FDA 批准用于成人 CAP 的治疗。来法莫林通过与 50S 核糖体亚基的肽基转移酶中心结合来抑制细菌生长, 对大多数常见呼吸道病原体具有有效的抗菌活性, 包括大环内酯类耐药肺炎链球菌、MRSA 以及流感嗜血杆菌和非典型性呼吸道病原体<sup>[34]</sup>。

来法莫林具有良好的 PK/PD 特性, 表现出时间依赖性杀菌作用, 与其抗菌活性最相关的药效学参数是  $f\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ 。健康成人单次静脉注射来法莫林 150 mg 后,  $f\text{AUC}_{0-24}$  为  $1\,500.8 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $C_{\max}$  为  $330.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 血浆蛋白结合率为 80%~87%, 可快速渗透到人体组织, 在肺 ELF 中的浓度高出血浆 5.7 倍, 这可能是由于 P-糖蛋白介导的来法莫林向 ELF 的主动转运所致。来法莫林在体外能被 CYP 酶代谢, 特别是作为 CYP3A 的底物和抑制剂。来法莫林的消除半衰期约为 9~12 h。

来法莫林对成人 CAP 的疗效不劣于莫西沙星, 有效率分别为 89.3% 和 90.5%<sup>[35]</sup>。来法莫林安全性良好, 最常见的不良反应为低血钾、恶心、失眠和输注部位疼痛。

### 6.3 吉布达星

吉布达星 (gepotidacin) 是首个三氮乙酰萘拓扑异构酶抑制剂, 通过选择性地与细菌 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV 相互作用来发挥作用, 但其作用位点不同于喹诺酮类药物。吉布达星对多种细菌具有体外活性, 包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和大肠埃希菌等。吉布达星对于金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的  $\text{MIC}_{50/90}$  为  $(0.25/0.5) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 对大肠杆菌为  $(2/4) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[36]</sup>。

健康志愿者单次口服吉布达星的绝对生物利用度为 45%, 血浆蛋白质结合率为 33%, 尿液中回收率约为 60%, 消除半衰期为 9.94~11.6 h。严重肾功能不全需要调整吉布达星剂量或给药频率。

对于疑诊或确诊革兰阳性菌皮肤软组织感染者, 吉布达星 (静脉注射和口服) 治疗均安全有效的。



吉布达星安全性良好, 最常见不良反应有恶心、腹泻、呕吐、腹胀、头痛、转氨酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高等<sup>[37]</sup>。

#### 6.4 奈诺沙星

奈诺沙星 (nemonoxacin) 为无氟喹诺酮类抗生素, 在我国被批准用于治疗 CAP。奈诺沙星对革兰阳/阴性细菌以及非典型病原体 (包括 MRSA 和耐万古霉素菌株) 均具有较强的抗菌活性。奈诺沙星体外抗菌活性均优于环丙沙星和左氧氟沙星, 与莫西沙星相似, 但对结核分支杆菌无抗菌活性<sup>[38]</sup>。

奈诺沙星口服能迅速吸收, 具有较高的生物利用度 (近 100%)。奈诺沙星在人体中广泛分布, 血浆蛋白结合率约为 16%。奈诺沙星主要通过肾脏排泄, 72 h 内约 60%~70% 以原形经尿排出, 消除半衰期为 10~12 h。

奈诺沙星每日口服 500 mg 治疗轻至中度 CAP 治疗 3 d 后, 患者症状改善率为 61.3%; 疗程结束, 有 98.14 的患者症状明显改善或治愈 [平均给药时间

( $8.24 \pm 3.73$ ) d]<sup>[39]</sup>。随机对照试验发现, 奈诺沙星对 CAP 临床治愈率达 94.3%, 左氧氟沙星的治愈率为 93.5%; 奈诺沙星的微生物学清除率为 92.1%, 左氧氟沙星为 91.7%。

奈诺沙星的安全性/耐受性良好, 主要不良反应包括胃肠道功能紊乱、中性粒细胞减少、白细胞减少、头晕、头痛和血清转氨酶升高等。

## 7 结语

面对严峻的细菌耐药形势, 新型抗菌药物的研究与开发在相关激励政策的引导下开始显现出增加的趋势, 按照药物研究开发的创新性看, 新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、头孢地尔、吉布达星等属于全新结构和作用机制类抗菌药物, 从现有研究结果看具有较好的临床应用前景; 糖肽类、噁唑烷酮类、喹诺酮类等则属于结构修饰药物, 可能与既有的同类药物间存在交叉耐药现象, 需要进一步临床研究加以确证。

## [参考文献]

- [1] Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575.
- [2] Jorgensen S C J, Rybak M J. Meropenem and vaborbactam: stepping up the battle against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(4): 444-461.
- [3] Vazquez J A, González Patzán L D, Stricklin D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(12): 1921-1931.
- [4] Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 285-295.
- [5] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(6): 735-740.
- [6] Wang X, Liu N, Wei Y, et al. A single- and multiple-dose study to characterize the pharmacokinetics, safety, and tolerability of imipenem and relebactam in healthy Chinese participants[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(3): e1391-20. DOI: 10.1128/AAC.01391-20.
- [7] Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9): 1799-1808.
- [8] Titov I, Wunderink R G, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study)[J]. *Clin Infect Dis*, 2020: ctaa803. DOI: 10.1093/cid/ctaa803.
- [9] Wunderink R G, Giamarellos-Bourboulis E J, Rahav G, et al.



- Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO II randomized clinical trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(4): 439–455.
- [10] Wu J Y, Srinivas P, Pogue J M. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug resistant Gram-negative organisms[J]. *Infect Dis Ther*, 2020, 9(1): 17–40.
- [11] Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, *et al*. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(12): 1319–1328.
- [12] Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, *et al*. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2): 226–240.
- [13] Hegde S S, Difuntorum S, Skinner R, *et al*. Efficacy of telavancin against glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in the neutropenic mouse bacteraemia model[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4): 763–766.
- [14] Leighton A, Gottlieb A B, Dorr M B, *et al*. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 940–945.
- [15] Dowell J, Gottlieb A, van Saders C, *et al*. The pharmacokinetics and renal excretion of dalbavancin in healthy subjects: in 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy[C]. 2002: 26–30.
- [16] Bhavnani S M, Owen J S, Loutit J S, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single intravenous doses of oritavancin administered to healthy human subjects[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2004, 50(2): 95–102.
- [17] Duchin K, Shaw J, Seroogy J. Single dose pharmacokinetics of telavancin in subjects with renal dysfunction: in program and abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (Prague, Czech Republic)[C]. 2004: 1028.
- [18] Rubinstein E, Corey G, Boucher H. Telavancin for the treatment of hospital-acquired pneumonia in severely ill and older patients: the ATTAIN studies: in program and abstracts of the 46th ICAAC/IDSA annual meeting[C]. 2008: K-529.
- [19] Raad I, Darouiche R, Vazquez J, *et al*. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by Gram-positive pathogens[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(3): 374–380.
- [20] Ambrose P G, Drusano G L, Craig W A. *In vivo* activity of oritavancin in animal infection models and rationale for a new dosing regimen in humans[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(Suppl 3): S220–S228.
- [21] Corey G R, Kabler H, Mehra P, *et al*. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(23): 2180–2190.
- [22] Carena A A, Stryjewski M E. Tedizolid (torezolid) for the treatment of complicated skin and skin structure infections[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(6): 577–592.
- [23] Lv X, Alder J, Li L, *et al*. Efficacy and safety of tedizolid phosphate versus linezolid in a randomized phase 3 trial in patients with acute bacterial skin and skin structure infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(7): e02252-18. DOI: 10.1128/AAC.02252-18.
- [24] Carvalhaes C G, Duncan L R, Wang W, *et al*. *In vitro* activity and potency of the novel oxazolidinone contezolid (MRX-1) tested against Gram-positive clinical isolates from the United States and Europe[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(11): e01195-20. DOI: 10.1128/AAC.01195-20.
- [25] Li L, Wu H, Chen Y, *et al*. Population pharmacokinetics study of contezolid (MRX-1), a novel oxazolidinone antibacterial agent, in Chinese patients[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(5): 818–829.
- [26] Zhanel G G, Cheung D, Adam H, *et al*. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent[J]. *Drugs*, 2016, 76(5): 567–588.
- [27] Newman J V, Zhou J, Izmailyan S, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled studies of the safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of eravacycline[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(11): e01174-18. DOI: 10.1128/AAC.01174-18.
- [28] Eljaaly K, Ortwine J K, Shaikhomer M, *et al*. Efficacy and safety of eravacycline: a meta-analysis[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021,

- 24: 424–428.
- [29] Karlowsky J A, Steenbergen J, Zhanel G G. Microbiology and preclinical review of omadacycline[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 1): S6–S15.
- [30] O'Riordan W, Green S, Overcash J S, *et al.* Omadacycline for acute bacterial skin and skin-structure infections[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 528–538.
- [31] 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.
- [32] Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, *et al.* Plazomicin: a novel aminoglycoside for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections[J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 243–269.
- [33] Eyal Z, Matzov D, Krupkin M, *et al.* A novel pleuromutilin antibacterial compound, its binding mode and selectivity mechanism[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39004. DOI: 10.1038/srep39004.
- [34] File T M, Goldberg L, Das A, *et al.* Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 70(11): 1856–1867.
- [35] Tang H J, Wang J H, Lai C C. Lefamulin vs moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(29): e21223. DOI: 10.1097/MD.00000000000021223.
- [36] Flamm R K, Farrell D J, Rhomberg P R, *et al.* Gepotidacin (GSK2140944) *in vitro* activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(7): e00468-17. DOI: 10.1128/AAC.00468-17.
- [37] O'Riordan W, Tiffany C, Scangarella-Oman N, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of gepotidacin (GSK2140944) in the treatment of patients with suspected or confirmed Gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(6): e02095-16. DOI: 10.1128/AAC.02095-16.
- [38] Lauderdale T L, Shiao Y R, Lai J F, *et al.* Comparative *in vitro* activities of nemonoxacin (TG-873870), a novel nonfluorinated quinolone, and other quinolones against clinical isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1338–1342.
- [39] Zhao B, Yu X, Chen R, *et al.* Efficacy and safety of nemonoxacin in outpatients with community-acquired pneumonia[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2099–2104.



**【专家介绍】**肖永红：教授，主任医师，博士生导师；浙江大学医学院第一医院传染病诊治国家重点实验室副主任。长期从事感染性疾病、抗菌药物、细菌耐药、临床药理、药物合理使用临床与研究。承担国家自然科学基金、国家 863、973 计划、卫生行业公益专项、国家传染病重大专项、国家重点研发计划、浙江省重点研发计划等课题；是卫生部全国细菌耐药监测网创建者、卫生部合理用药专家委员会委员、WHO 耐药控制咨询专家；亚太抗感染化疗学会理事、全球华人临床微生物学会理事、中华预防医学会医院感染控制分会副主任委员、中华医学会感染分会常委、细菌感染与耐药控制分会常委、中国医师协会感染分会常委、中国药学会抗生素专业委员会常委、中国预防医学会微生态分会常委等；*Frontier in Microbiology*、*Infectious Microbes & Diseases*、*Biosafety & Health*，《中华临床感染病杂志》《中国抗生素杂志》《中国感染控制杂志》《医药导报》《中华全科医学杂志》《中国前沿医学》等杂志副主编、编委；发表论文 400 余篇，其中 SCI 收录论文 100 余篇，出版与参编专著 30 余本。