

## • 药物化学 •

# 喹诺酮类药物的研究进展

鄢立刚 王晓华<sup>1</sup> 王捷 宋聚忠(沈阳军区联勤部军事医学研究所 沈阳 110031; <sup>1</sup>解放军第202医院药剂科 沈阳 110003)

**摘要** 目的: 主要介绍喹诺酮类药物的近期研究发展状况, 供同行参考。方法: 分别介绍喹诺酮类药物的抗菌活性和药代动力学特点、研究中的新品种以及当前研究的主要趋势。结果和结论: 随着喹诺酮类的构效关系作用机制、耐药机制的研究深入, 必将出现疗效更好的新药物。

**关键词** 喹诺酮; 抗菌药物; 研究进展

喹诺酮类抗菌药物在临床应用上越来越广泛, 从1962年发现萘啶酸以来, 该药物已发展到几十种, 一批新的喹诺酮类药物正在研制中。其发展速度远远超过了抗生素类药物, 是引人注目的一大类药物。本文将主要介绍喹诺酮类药物的近期研究发展状况。

### 1 分类<sup>[1-4]</sup>

在为数众多的喹诺酮类药物中, 其基本化学结构大致可分为萘啶酸类(依诺沙星)、吡啶并嘧啶酸类(吡哌酸)、喹啉酸类(氧氟沙星)和

喹啉酸类(西诺沙星)等。如按喹诺酮骨架中稠合环数目的不同又可分为二元环类(倍氟沙星)、三元环类(氧氟沙星)、多元环类(KB-5246)。虽然1964年首次上市的喹诺酮类药物是萘啶酸, 但近年来上市的, 而且临床应用比较广泛的大多数为喹啉酸类。广义上喹诺酮类抗菌剂包括以上几类结构的药物, 但严格地说喹诺酮类药物仅指喹啉酸类药物。表1列出了20世纪90年代国外上市的新的喹诺酮类抗菌药物。

### 2 抗菌活性和药代动力学特点<sup>[1,5-12]</sup>

表1 20世纪90年代上市的新喹诺酮类抗菌药<sup>[4]</sup>

年份	名称	英文名	商品名	实验编号	开发单位	首次上市国家
1990	洛美沙星	Lomefloxacin	Barcon	NY-198	北陆制药(日)	阿根廷
1990	妥舒沙星	Tosufloxacin	Ozex	T-3262	富山化学(日)	日本
1991	替马沙星*	Temafloxacin	Temac	TA-167	Abbott(美)	美国
1992	芦氟沙星	Rufloxacin	Tebraxin	MF-934	Mediokanurn	意大利
1993	氟罗沙星	Fleroxacin	Magalocin	Am-833	杏林制药(日)	瑞典
1993	司帕沙星	Sparfloxacin	Spara	AT-4140	大日本制药(日)	日本
1993	那地沙星	Nadifloxacin	Acuatin	OPC-7251	大家制药(日)	日本
1994	左氧氟沙星	Levofloxacin	Crarit	DR-3355	第一制药(日)	日本

\* 因严重毒副作用, 上市仅15周, 厂商即自行撤消

喹诺酮类药物之所以发展如此迅速, 是因为此类药物中新出现的药物其抗菌谱日益扩大且抗菌活性也更增强。早期发展的喹诺酮类药物主要是以抗革兰氏阴性菌为主, 如抗大肠杆菌、肺炎杆菌和变形杆菌等, 主要用于治疗尿道和肠道感染, 这主要与当时缺少抗革兰氏阴性菌的抗生素形成了互补。在抗生素中虽然氨基糖甙类抗生素对许多革兰氏阴性菌有很强的抗菌作用, 但氨基糖甙类抗生素的耳毒性和肾毒

性使其临床应用不得不持慎重态度, 而喹诺酮类药物却没有类似的严重的副作用。在陆续研制开发的喹诺酮类药物中又出现了一些对革兰氏阳性菌活性很强的品种, 如依诺沙星、氟罗沙星等, 它们不仅有抗革兰氏阳性菌的活性, 而且对葡萄球菌、甚至包括对MRSA(耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌)也有很强的抗菌活性, 同时还扩大了对革兰氏阴性菌的抗菌谱, 如对嗜血流感杆菌、绿脓杆菌、塞氏杆菌、产生青霉素酶

的淋球菌也有活性。那地沙星对革兰氏阴性菌、阳性菌、厌氧菌等都有效,尤其对皮肤感染主要致病菌、各种葡萄球菌、丙酸杆菌等有很强的抗菌活性,而且对青霉素酶、头孢菌素酶产生菌以及 MRSA 同时有效。也有一些品种扩大到对链球菌的作用,如近年来上市的司帕沙星、

妥舒沙星等,其中司帕沙星还对支原体、衣原体和结核杆菌有很强的抗菌作用。表2列出了9种新的喹诺酮类药物对各种主要致病菌的 MIC<sub>90</sub><sup>[1]</sup>,由此可见,喹诺酮类药物抗菌谱从抗革兰氏阴性菌向抗革兰氏阳性菌方面扩大,以及对各种致病菌的活性也日益增强。

表2 9种新喹诺酮类药物对致病菌的 MIC<sub>90</sub>

致病菌	诺氟沙星	氧氟沙星	依诺沙星	环丙沙星	洛美沙星	妥舒沙星	氟罗沙星	司帕沙星	芦氟沙星
<i>S. aureus</i>	3.13	0.78	1.56	0.78	1.56	0.1	1.56	0.1	1.56
<i>S. eicrem idis</i>	3.13	0.78	25.0	0.39	1.56	0.2	1.56	0.1	3.13
<i>S. pyogens</i>	6.25	3.13	25.0	0.39	6.25	0.39	12.5	0.39	1.56
<i>S. pneumom iae</i>	12.5	3.13	25.0	3.13	12.5	0.39	12.5	0.39	1.56
<i>E. faecalis</i>	6.25	3.13	12.5	1.56	12.5	0.78	6.25	0.78	12.5
<i>E. coli</i>	0.20	0.20	0.39	0.10	0.39	0.20	0.78	0.05	0.1
<i>C. frevndii</i>							6.25	1.56	
<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.20	1.56	0.10	0.78	0.20	0.39	0.2	0.39
<i>E. cloacae</i>	1.56	0.78	0.78	0.39	0.78	0.39	3.13	0.2	
<i>P. mirabilis</i>	0.20	0.39	0.78	0.19	0.78	0.39	0.78	0.39	
<i>P. vulgaris</i>	0.39	0.39	0.78	0.10	0.39	0.39	0.39	0.39	
<i>P. aernginosa</i>	3.13	3.13	6.25	0.78	6.25	1.56	25	12.5	50
<i>S. marcescens</i>	12.5	6.25	25.0	6.25	25.0	6.25	12.5	6.25	6.25
<i>N. genorrhoea</i>	0.1	0.39	0.20	≤0.025	≤0.05	0.01	0.05	0.0063	0.05
<i>B. firagilis</i>	25.0	6.25	100≤	12.5	12.5	0.78	12.5	1.56	0.78

喹诺酮类药物迅速发展的另外一个原因是此类药物一般口服吸收都比较好,而且组织分布广。一般口服后在1~2h达到血峰浓度,血清蛋白结合率低(约10%~40%),可进入各种体液和器官,特别是在肾、肝、肺及皮肤组织中分布良好。早斯的喹诺酮类药物血浓度半衰期一般在3~8h,每日需口服2~3次,而近年来研制的氟罗沙星、芦氟沙星,其半衰期分别长达12h和35h,是持续型的喹诺酮药物,口服1次0.2g即可,前者血浓度高且不影响茶碱代谢,后者在前列腺中浓度很高。司帕沙星的半衰期也长达16h。一般口服喹诺酮药物200mg,血浓度司帕

沙星可达1~2μg/ml,氟罗沙星可达3μg/ml。表3列出了分别口服200mg的9种喹诺酮类药物的药代动力学参数<sup>[1]</sup>。此外饭后口服用药可稍推迟达到血峰浓度的时间,但血浓度与时间的曲线积分面积不变,不影响药物疗效的发展。由于口服吸收好、用药方便、疗效显著,因此它广泛用于尿道和胆道感染,并随着新品种的发展,该类药物的应用也正在扩大,如呼吸道感染、浅在性化脓性感染、耳、鼻、眼和口腔感染及外科和妇科感染。其适应症在抗感染药物中正在形成与第三代头孢菌素竞争的局面。

3 喹诺酮类药物的缺点<sup>[13~16]</sup>

表3 9种新喹诺酮类药物药代动力学参数

品种	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC (μg·h/ml)	血清蛋白结合率(%)	尿中回收率(%)
诺氟沙星	0.78	1.15	3.3	4.44	10.2	32
氧氟沙星	2.07	0.64	5.1	15.70	6.3	80
依诺沙星	1.44	0.65	5.9	8.18	31.9	64
环丙沙星	1.09	0.63	5.0	4.34	36.7	49
妥舒沙星	1.05	2.06	4.7	9.06	37.4	45
洛美沙星	1.89	1.23	8.5	13.79	24.4	81
氟罗沙星	2.29	1.8	9.9	36.6	32.0	60
司帕沙星	0.62	3.5	15.8	14.7	42.2	12
芦氟沙星	2.04	1.48	6.0	19.9	-	87

喹诺酮类药物也有一些缺点,其中包括副

作用和抗菌谱的问题。一般的喹诺酮类药物口

服以后有恶心、呕吐、食欲不振等胃肠道反应,也有一些会产生发烧、皮疹和瘙痒在内的过敏反应及光敏性、光毒性,还有一些有头痛、头晕、失眠、幻觉、诱发癫痫病发作等中枢神经系统反应的副作用,极少患者还出现了类风湿性关节炎、过敏性间质肾炎和急性肾衰竭的严重副作用。喹诺酮类药物还可能诱发某些实验室检查异常的副作用。此外,喹诺酮类药物不易与氨茶碱、抗酸剂和非甾体抗炎药合用。如氨茶碱与喹诺酮同时使用时,氨茶碱会在体内蓄积;含镁和铝盐的抗酸剂可降低口服喹诺酮类药物的吸收。喹诺酮还可阻断抑制中枢神经介质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)与受体结合,产生中枢神经兴奋,甚至出现惊厥,非甾体抗炎药可加剧此种作用。

在抗菌谱方面,喹诺酮类药物大多数以抗革兰氏阴性菌为主,对革兰氏阳性菌的抗菌谱比较窄,活性也比较低,而且随着临床应用的增加也诱导出了一些耐药菌。

#### 4 研究开发中的新品种<sup>[1,3,4]</sup>

为了克服以上的这些缺点,近年来各国又研究出了许多喹诺酮类药物的新品种。其中进展到 III 期临床的有格瑞沙星(Grepabloxacin, OPC-17116, 大家制药)和伊罗沙星(Ielomaxacin, E-3432, Estsve);正在 II 期临床试验的有:克利沙星(Clinafloxacin, PD-127391, Waner Lambert)、AM-1155(杏林制药)、Bay-y-3188(Bayer)、NM-441(明治制药)、Q-35(中外制药)、T-3762(富山化学)。进行 I 期临床试验的有:氨基沙星(Amifloxacin, Wium-49375, 山之内)、爱芭沙星(Ibafloxacin, R-835, Riker)、BM Y-40062(Bristol-Myers-Squibb)、CP-99219(Pfizer)、DS-4524(第一制药)、E-4441(或 E-4471、E-4502, Esteve)、KB-5246(田边制药)、PD-114843(Park Divi)、PP No. 3064(Adeock)和 Y-26611(吉富制药);其余还有 30 多种处于临床前研究阶段。图 1 列出了很有希望的新品种的化学结构,这些新品种的抗菌谱扩大到了衣原体及支原体,增加了对肺炎球菌的抗菌活性,有的每日

只需用药一次,有的可以注射用药,也有一些减少了与氨茶碱和非甾体消炎药的相互作用及某些副作用。

#### 5 当前新喹诺酮研究的主要趋势<sup>[1,2,17-23]</sup>

从近年来有关的国际学术会议、期刊、专利和信息资料分析,可以看出当前新的喹诺酮类药物研究的主要趋势有:

##### 5.1 抗菌性能的改善<sup>[1,2]</sup>

###### 5.1.1 增强抗链球菌等革兰氏阳性菌的活性

基本上都以肺炎链球菌、粪链球菌与金葡球菌为靶点进行研讨。DU-6859 对链球菌有很强活性,比刚上市的司帕沙星强 4~8 倍;DS-4524 抗链球菌的 MIC 达 0.05 $\mu$ g/ml。AT-5755 抗革兰氏阳性菌活性比 DU-6859 强,而 Bay-y-3188 则更强,对甲氧西林敏感性金葡球菌(MSSA)、肺炎链球菌、粪链球菌与脆弱链球菌的 MIC 依次为 0.03、0.03、0.06、0.25 和 0.06 $\mu$ g/ml。PD-140248 对化脓性链球菌的 ED<sub>50</sub> 为 1mg/kg,而在同样条件下环丙沙星则为 180mg/kg。SYN-1253 是筛选出的抗金葡球菌,特别是抗 MRSA 最强的化合物之一,但它完全丧失了抗绿脓假单胞菌的活性,这一现象与头孢菌素抗菌活性消失情况相似,此种开发如获得成功,可出现代替万古霉素的药物。

###### 5.1.2 开发抗非典型分枝杆菌(Mycobacterium avium-intracellulare complex, MAC)的药物

与艾滋病合并的条件致病菌感染是现在难治的疾病,其中耐药性结核杆菌日益增多,而现有的药物对非典型分枝杆菌往往无效。在国内外都已有并用喹诺酮治疗难治性结核病获得良好结果的报告。近几届 ICAAC 积极呼吁开发抗 MAC 药物,并希望喹诺酮在这方面有所突破。在现有的喹诺酮中,新上市的司帕沙星具有与氟红霉素(flurithromycin)相同的 MIC<sub>50</sub>,鉴于临床上已并用氟红霉素与利福平或胺丁醇进行治疗,认为喹诺酮亦有此种可能。在研究的新化合物中,Bay-y-3118 对结核杆菌的 MIC<sub>90</sub> 为 0.06 $\mu$ g/ml,对 MAC 为 1.0 $\mu$ g/ml。DU-6859 对结核杆菌 MIC<sub>90</sub> 为 0.2 $\mu$ g/ml,对堪萨斯分枝杆菌为 0.78 $\mu$ g/ml。



抗真菌作用,但 DU-6859 确与两性霉素 B、氟康唑和咪康唑等抗真菌药有明显的协同作用。例如:上述 3 种抗真菌药对白色念珠菌的 MIC 依次为 4.62、2.5 和 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,加入 DU-6859 则 MIC 下降为 1.16+0.39、0.3+0.78 和 0.15+0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,有临床应用前景,宜于注意。

### 5.2 药物动力学性能的改善

DU-6859 大鼠口服 20mg/kg,得  $C_{\text{max}}$  7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,T-3761 大鼠与狗口服 5mg/kg,  $C_{\text{max}}$  超过了 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上。健康志愿者口服 CP-99219100mg,  $C_{\text{max}}$  可达 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,比一般喹诺酮高,Q-35 有 82% 的生物利用度,其蛋白结合率为 15.0%,是研究过的喹诺酮中最低者。

### 5.3 安全性的改善

在研究开发的新化合物中,T-3716 毒性低,LD<sub>50</sub>狗克服为 2000mg/kg 以上(比一般喹诺酮约大 10 倍),小鼠静注为 783~830mg/kg(现有的喹诺酮大体为 200mg/kg)。对 V79 培养细胞的 ID<sub>50</sub>为 490mg/kg(现有的喹诺酮一般为 200mg/kg),中枢神经安全性亦高,用 20 $\mu\text{g}/\text{mouse}$  向脑内注射,仅 1/10 死亡(在同样条件下氧氟沙星有 8/10 死亡),对 DNA 旋转酶的 ID<sub>50</sub>与环丙沙星相同,但对拓扑异构酶 II 的 ID<sub>50</sub>则为氧氟沙星的 2 倍。DU-6859 降低了对拓扑异构酶 II 的抑制作用,微核试验阴性化,细胞毒性变得很低。AM-1155、AM-1174、Q-35 都没有光敏反应,既有安全性高的特色又有很好的抗菌活性。

### 5.4 药物相互作用的改善

诺氟沙星、环丙沙星、依诺沙星、洛美沙星的吸收受制酸剂影响甚为严重,氧氟沙星、妥舒沙星稍差,而氟罗沙星几乎不受影响。在并用芬不芬非甾体抗炎镇痛药时,较低剂量的依诺沙星、诺氟沙星、环丙沙星与洛美沙星即可诱生惊厥,氧氟沙星则需较高剂量,而新上市的妥舒沙星与司帕沙星要在很高剂量下才引起惊厥。依诺沙星、环丙沙星、妥舒沙星与氨茶碱并用,使茶碱的  $C_{\text{max}}$ 、AUC 增加较大,而诺氟沙星、氧氟沙星、洛美沙星、氟罗沙星对其无影响。

随着喹诺酮类抗菌药基础与临床研究的继续深入与发展,在新化合物筛选方面除一般程序外,还增加了抗生素后效应、细胞毒性、光解产物以及药物相互作用等有关的若干评价指标,随着构效关系、作用机制、耐药机制等研究的不断深化,必将出现效能更好的新喹诺酮类药物。

### 参考文献

- 1 袁富山. 喹诺酮类药物研究进展. 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(2): 87
- 2 郭惠元, 顾慧儿. 吡酮酸化学(上). 中国抗生素杂志, 1995, 20(2): 85
- 3 Andriole VT. The future of the quinolones. Drugs, 1993, 45 (Suppl 3): 1
- 4 张致平. 喹诺酮类抗菌药研究的新进展. 中国抗生素杂志, 1995, 20(2): 79
- 5 李德荣, 刘鑫荣. 依诺沙星及其与几种新喹诺酮抗菌药比较. 中国抗生素杂志, 1992, 17(2): 126
- 6 Gardner SF, Green JA, Bednarczyk EM et al. An assessment of cerebral flow and metabolism after fleroxacin therapy. J Clin Pharmacol, 1991, 31(2): 151
- 7 Tanaka M, Hoshino K, Sato K et al. Antimicrobial activity of DV-7751a, a New fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother. 1993, 37(10): 2112
- 8 刘裕昆. 新氟喹诺酮抗菌剂妥舒沙星. 国外医药抗生素分册, 1994, 15(1): 59
- 9 焦红梅. 氟喹诺酮类抗菌物氟罗沙星. 国外医药抗生素分册. 1996, 17(2): 118
- 10 Weidekamm E, Portmann R. Penetration of fleroxacin into body tissues and fluids. Am J Med, 1993, 94(Suppl 3A): 75S
- 11 Nakata K. In vitro and vivo activities of sparfloxacin, other quinolones, and tetracyclines against Chlamydia trachomatis. Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36: 188
- 12 戚建军. 氟喹诺酮的副作用. 国外医药抗生素分册, 1995, 16(2): 121
- 13 Wagni N, Tawara K. Possible reasons for differences in phototoxic potential of a 5 quinolone antibacterial agents: generation of toxic oxygen. Free Radic Res Commun, 1992, 17: 387
- 14 Hori T, Miyauchi H, Asada Y et al. Photoallergenicity of quinolones in guinea pigs. J Dermatol Sci, 1994, 7: 130
- 15 罗顺德. 喹诺酮类药物的不良反应. 药物流行病学杂志, 1993, 2(2): 75
- 16 柴孝也, 中岛光好. ナガロシンの薬物相互作用作用をめぐってぐクタクヘサロンドクターサロン 1993, 37(12): 1025

(下转第 174 页)

途径的研究成果及有关发酵调控技术来提高活性成分的含量,或者,能否通过物理、化学诱变或基因重组技术获得高产菌株,以及进一步能否利用限制性内切酶酶切片段长度多态性(RELP)及随机扩增的多态性分析技术(RAPD)等,找出产生 Monacolin K 及其类似物的特定 DNA 片段,通过转基因技术或反义技术,而使活性成分含量提高等等都可能有着重要的现实意义,预期这些工作的深入展开将会使红曲的研究和生产进入一个崭新的阶段。

#### 参考文献

- 1 冉先德. 中华药海(上册) 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993. 774
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977. 991
- 3 刘波. 中国药用真菌. 太原: 山西人民出版社, 1978. 4
- 4 凌关庭, 王亦云, 唐述潮. 食品添加剂手册. 上册. 北京: 化学工业出版社, 1989. 244
- 5 河南省革命委员会卫生局. 中药材炮制规范. 郑州: 河南人民出版社, 1974. 429
- 6 中国科学院微生物研究所. 常见与常用真菌. 北京: 科学出版社, 1978. 22, 97
- 7 张纪忠. 微生物分类学. 上海: 复旦大学出版社, 1990. 189, 244
- 8 戴芳澜. 真菌的形态和分类. 北京: 科学技术出版社, 1987. 78, 89
- 9 俞大纶, 李季伦. 微生物学. 北京: 科学出版社, 1985. 293, 297
- 10 陈驹声. 近代工业微生物学(下册) 上海: 上海科学技术出版社, 1982. 553
- 11 郑善良. 微生物学基础. 北京: 化学工业出版社, 1992. 81
- 12 Yasuhiro K, Shinobu G, Shigeo H. Novel and carboxypeptidase manufacture with *Monascus*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho. Jp 62, 158, 452(87, 158, 482) 1987- 6- 14
- 13 无锡工业学院. 微生物学. 第二版. 北京: 轻工业出版社, 1990. 151

- 14 郭东川, 吴诚华, 李钟庆. 红曲色素的两种新结构. 真菌学报, 1993, 12(1): 65
- 15 Shigenori N, Zheng Cai H, Keiji H, et al. Productivity of monacolin K (mevinolin) in the genu *Monascus*, 1986. 64 (6): 509
- 16 丁恒山. 中国药用孢子植物. 上海: 上海科学出版社, 1982. 152
- 17 应建新. 中国药用真菌图鉴. 北京: 科学出版社, 1987. 9
- 18 Endo A, Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. J Antibiotics, 1980, 33: 334
- 19 张风芝, 王祥义. 降脂新药洛司他丁与其它降脂药物的疗效比较. 新药与临床, 1990, 9(5): 271
- 20 Shoichi T, Nobukazu T, Ayumi Y. An antihypertensive fraction and its manufacture from *Monascus*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 298, 598(8807, 795) 1987- 12- 25
- 21 Johanna FG, Juergen D, Lothar L. *Monascus* extracts as an alternative to nitrite in meat products. Fleischwirts chaft, 1991, 71(10): 1184
- 22 Peter O, Benno K. Effect on bacteria of the metabolic products of *monascus purpureus*. Fleischwirts chaft, 1989, 69(1): 123
- 23 Kenzo S, minoru T. Cholesterol-lowering fish egg pickles containing monacolin K and their manufacturing method. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP63, 269, 967[88, 269, 967] 1988- 11- 08
- 25 Matsunaga 日(特许公报)[90, 3, 3, 477]
- 25 戈大庆. 食品科学. 1986, 12: 13
- 26 Mizumaki, Katsumi. Hair dyes containing natural pigments. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02, 160, 716[90, 160, 716] 1990- 06- 20
- 27 Kiyoshi K. Preservation of meat and fish. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 58, 944[87, 58, 944] 1987- 03- 14
- 28 宋从桂, 乔炎合, 乔乐慧. 药用红曲生产新工艺. 中国中药杂志, 1994, 19(3): 161
- 29 张文治, 沈梅生. 实用食品微生物. 北京: 中国轻工业出版社, 1993. 230

(收稿: 1998- 09- 28)

(上接第 168 页)

- 18 泽田康文, 川上纯一, 山田安彦他. 药物にする中枢神経系. 精神障害ニユキノロン剤とけいれん. 药局, 1992, 43(7): 1011; (8): 1175
- 19 横田 健. 第 29, 30, 31, 32, 33 回インタサイエ化学療法会议から, 感染症 1990, 20(1): 18; 1991(21)1: 13; 1992, 22(1): 18; 1993, 23(1)16; 1994, 24(1): 17
- 20 孙小军. 氧氟沙星治疗 59 例难治性结核. 中国新药杂志, 1994, 3(3): 42

- 21 河原 伸, 永礼 旬. 新抗结核药の检讨ニユキノロン系薬剤にニりいて结核 1992, 67(6): 679
- 22 中江一郎, 中谷光一, 井上修平他. 难治肺结核症例に対する Ofloxacin の臨床効果並びに耐药性获得について. 结核, 1991, 66(2): 299
- 23 黄 跃, 许鲁宁. 环丙沙星一周疗法根除幽门螺杆菌. 中国新药杂志, 1994, 3(2): 34

(收稿: 1998- 08- 25)