

## 大环内酯类药物克拉霉素临床应用研究进展

黄玲玲<sup>1</sup>, 张向阳<sup>3</sup>, 刘进<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>湖北理工学院医学院药学系 湖北黄石

<sup>2</sup>肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室 湖北黄石

<sup>3</sup>黄石世星药业有限责任公司 湖北黄石

**【摘要】**克拉霉素是新一代十四元大环内酯类药物,是红霉素地衍生物,属于第二代大环内酯类抗生素品种。由于其稳定性好、吸收率高、抗菌谱广、抗菌活性强、血药浓度高、半衰期长、疗效好、副作用小等优点,在临床治疗中得到广泛的应用。本论文对近年来克拉霉素的临床应用研究进展进行了综述,以期为克拉霉素临床应用的进一步研究提供参考。

**【关键词】**克拉霉素; 大环内酯类药物; 临床应用; 研究进展

**【基金项目】**湖北省卫生健康委科研项目(WJ2021F028);湖北省高等学校实验室研究项目(HBSY2019-36);肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室开放基金项目(SB202120);湖北理工学院教学研究项目(2019C38);湖北理工学院实验室开放基金项目(201854)。

### Progress in clinical application of macrolide clarithromycin

Lingling Huang<sup>1</sup>, Xiangyang Zhang<sup>3</sup>, Jin Liu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of pharmacy, School of Medicine, Hubei Polytechnic University, Huangshi Hubei

<sup>2</sup>Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi Hubei

<sup>3</sup>Huangshi Shi Xing Pharmaceutical Co., Ltd., Huangshi

**【Abstract】** Clarithromycin is a new generation of 14 membered macrolide drug. It is a derivative of erythromycin and belongs to the second generation of macrolide antibiotics. Because of its good stability, high absorption rate, wide antibacterial spectrum, strong antibacterial activity, high blood concentration, long half-life, good curative effect and small side effects, it has been widely used in clinical treatment. This paper reviews the research progress of clinical application of clarithromycin in recent years, in order to provide reference for the further research of clinical application of clarithromycin.

**【Keywords】** Clarithromycin; Macrolides; Clinical application; Research progress

#### 1 绪论

大环内酯类药物(macrolides)是由链霉菌产生的具有广谱抗菌作用的抗生素,分子中一般含有14~16元内酯环的大环结构,疗效肯定,无严重不良反应,是世界上应用最为广泛的抗菌药物之一<sup>[1]</sup>。临床上,除作为主要地抗菌药物外,还将大环内酯类抗生素应用于呼吸系统中、感染性疾病中、消化系统疾病中、

心脑血管疾病中等<sup>[2-4]</sup>。克拉霉素又名甲红霉素,化学名为6-O-甲基红霉素,是红霉素的衍生物,属于半合成的14元大环内酯类抗生素,英文名称 clarithro-

mycin, 分子式 C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub>, 分子量 747.96, 结构式如图 1 所示<sup>[5]</sup>。

克拉霉素的抗菌作用机制是不可逆地与细菌核糖体的50s亚基结合,占据肽转移酶中心附近的新生肽释放通道(nascent peptide exit tunnel, NPET)一个位置,以抑制细菌蛋白质的合成,从而达到抗菌地作用<sup>[6-7]</sup>。克拉霉素的抗菌谱与红霉素和罗红霉素相同,同时对革兰氏阳性菌如葡萄球菌,链球菌,肺炎球菌也有抗菌作用<sup>[8-9]</sup>。红霉素的抗菌作用低于本品对红霉素敏感的表葡球菌、金葡球菌、化脓链球菌和肺炎链球菌的抗菌作用。克拉霉素对部分红霉素耐药和敏感的粪链

第一作者简介:黄玲玲(1997-)女,本科,专业:药学。

\*通讯作者:刘进(1984-)男,博士,讲师,研究方向为新药研究与开发。

球菌亦具有抗菌作用, 克拉霉素能够抑制嗜肺军团菌和肺炎支原体, 杀灭幽门螺杆菌, 此外对支原体也有一定的抗菌作用<sup>[10]</sup>。与红霉素相比, 具有口服吸收好、血浓度高、半衰期长等优点, 本品口服后能迅速分部到各个组织中, 轻度肾功能不全者、或老年人、或轻度至中度肝功能不全者不需要调整用药剂量<sup>[11]</sup>。

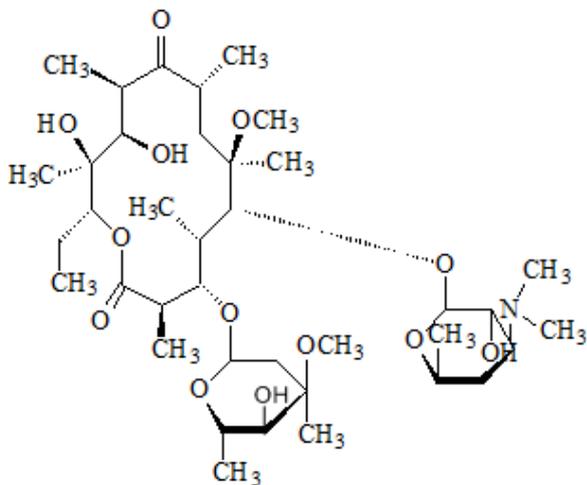


图1 克拉霉素结构式

## 2 克拉霉素临床应用研究进展

### 2.1 呼吸系统疾病

大环内酯类药物用于呼吸道慢性炎症性疾病中常具有很大的益处。弥漫性支气管炎是一种罕见的炎症性疾病, 主要表现为气道逐渐收缩, 导致肺心病, 严重可致死亡。在相关的研究中<sup>[12]</sup>, 非随机试验中已在31名肺移植后发展为闭塞性细支气管炎的患者中进行了给药。治疗方案为每日口服总剂量为500-1000 mg, 对治疗的反应定义为与基线相比, 强迫呼气量增加超过10%。共有12例患者有反应(39%), 大多数患者在治疗的前3个月内显示出获益, 并且持续了12个月以上。在另一项有限数量的患者中进行的三项随机研究中, 克拉霉素显示出对支气管哮喘有益, 需每天两次以500 mg的剂量口服该药物, 持续6至8周。在另两个随机双盲试验中, 100多例患者分别服用克拉霉素250 mg, 每日2次, 连续服用10-15d; 或氨苄青霉素250 mg, 每日1次, 连续服用7-14 d。结果显示, 克拉霉素组的有效率和除菌率分别97%和86%, 而后者分别为92%和88%。

克拉霉素还可用于治疗小儿支原体性上呼吸道感染。曲艳杰等<sup>[13]</sup>研究者对比了克拉霉素和红霉素对于小儿呼吸道的支原体感染实验。在本次实验中采用数字随机法分为对照组和观察组, 对照组采用静滴红霉

素(+5%葡萄糖溶液, 浓度应低于0.1%)治疗, 每日一次, 观察组使用口服克拉霉素治疗。共选取了130例小儿呼吸道支原体感染患儿, 结果显示观察组治疗总有效率为89.23%, 对照组总有效率为70.77%, 表明小儿支原体呼吸道感染采用口服克拉霉素的治疗效果比红霉素更为有效。王慧玲<sup>[14]</sup>将老年人呼吸道患者随机分为二组, 共选取了130例患者, 治疗者比对照组多十例患者; 治疗组采用克拉霉素治疗, 每天2次, 每次250mg, 对照组采用β-内酰胺类抗生素治疗, 给予阿莫西林胶囊500mg, 3次/d口服。实验研究结果表明: 采用克拉霉素治疗下老人呼吸道感染有效率为85.7%, 不良反应为2.9%; 采用β-内酰胺类抗生素治疗的有效率为58.3%, 不良反应为17.7%。该研究数据表明, 克拉霉素治疗有效率高于β-内酰胺类抗生素治疗, 不良反应低于β-内酰胺类抗生素治疗, 克拉霉素对老年人呼吸道感染临床疗效更好, 是一种值得推广应用的抗菌药物。

### 2.2 肺部疾病

匡庆贵等<sup>[15]</sup>分析了克拉霉素对于儿童咳嗽变异性哮喘气道炎症的影响, 他将92例患儿随机分为治疗组(采用克拉霉素治疗)和对照组(采用基础治疗)。观察并记录二组患者治疗前后肺功能和ACT评分, 以及各种白细胞数量、炎性细胞因子水平, 并进行比较。结果表明: 在统计学意义( $P < 0.05$ )的情况下, 克拉霉素对于儿童咳嗽变异性哮喘疗效更为显著, 可以减少气道炎症, 改善肺功能, 适合长期临床应用。欧相林等<sup>[16]</sup>研究了对71例稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者, 将其随机分为A、B两组, A组采用为期6个月的克拉霉素治疗, B组采用相同疗程, 但药物使用基础治疗。实验得出结论: 长期使用小剂量克拉霉素可以明显改善稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能、痰量和活动耐力。

### 2.3 皮肤疾病

汪坤<sup>[17]</sup>探讨了将克拉霉素和阿莫西林以及甲硝唑三种药物联合起来, 共同治疗幽门螺杆菌相关性皮肤病, 选取了52例幽门螺杆菌相关性皮肤病患者作为研究对象, 对所有患者均使用克拉霉素、阿莫西林联合甲硝唑进行治疗, 幽门螺杆菌相关性皮肤病患者治疗的总有效率为94.23%。该研究得出结论: 当联合使用克拉霉素、阿莫西林和甲硝唑治疗时, 幽门螺杆菌相关性皮肤病患者治愈率更高。Torresani等<sup>[18]</sup>比较了克拉霉素(clarithromycin)与强力霉素(doxycycline)治疗酒渣鼻的疗效。一共40例酒渣鼻患者参与了实验,

23 例用克拉霉素治疗, 方法为口服克拉霉素一天 500 mg, 服用 4 周, 然后继续口服克拉霉素一天 250 mg, 服用 4 周, 总共服用 8 周。强力霉素治疗组: 方法为口服强力霉素一天 200mg, 服用 4 周, 然后继续口服强力霉素一天 100mg, 服用 4 周, 总共服用 8 周。结果表明: 在 4 到 6 个星期后, 发现红斑减轻及脓疱减少的最好治疗组为克拉霉素组, 在第 8 个星期之后无明显差异。在治疗一个月后克拉霉素组在毛细血管扩张减少方面要比强力霉素组显著, 6~8 星期时无明显差异。克拉霉素组的耐受性和疗效在综合评定后, 克拉霉素明显优于强力霉素。该实验结果表明克拉霉素是治疗酒渣鼻的强有力药物, 比其它抗生素更安全, 并且副作用较小。王丽君等<sup>[19]</sup>选取了 80 例寻常性痤疮患者作为研究对象, 将患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组 40 例均采用克拉霉素缓释片每天一次、每次 500 mg 进行治疗, 并在每晚休息前将颠倒散洗剂震荡后涂于患处, 第二天起床后清洗干净; 对照组仅采用克拉霉素缓释片治疗, 每天一次、每次 500mg, 6 周为一疗程。结果表明: 治疗组的治疗总有效率为 95%, 对照组的治疗总有效率为 77.5%, 数据差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。由此可见, 对于寻常型痤疮, 口服克拉霉素缓释片和局部倒洗液的组合比单纯口服克拉霉素缓释片更有效。而且该方法具有十分明显的治疗效果, 起效快、疗程短、疗效准确并且安全指数很高, 值得临床推广使用。

#### 2.4 幽门螺杆菌感染性胃炎

李党坚等<sup>[20]</sup>探究了兰索拉唑联合克拉霉素对幽门螺杆菌感染性胃病患儿的临床疗效, 选取了 100 例幽门螺杆菌感染性胃病患儿进行研究, 按照随机分组法将患儿随机均分为对照组和观察组, 各 50 例。对照组采用常规方法治疗, 即口服阿莫西林 50mg, 呋喃唑酮 50mg, 奥美拉唑 10mg, 每日 2 次; 观察组的治疗方法为口服阿莫西林 100mg, 克拉霉素 125mg, 兰索拉唑 15mg, 2 次/d, 7d 为 1 个疗程, 对照组和观察组均治疗 3 个疗程后进行评估并记录患儿的疗效及不良反应情况。结果表明: 观察组患儿的总有效率和根除率分别为 94.00%、96.00%, 对照组患儿临床治疗的总有效率和根除率分别为 80.00%、84.00%, 观察组明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组和对照组患儿不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。由此可见, 兰索拉唑和克拉霉素联合使用对患有幽门螺杆菌感染的胃病患儿有明确的治疗效果, 可有效消除幽门螺杆菌, 提高治疗效果并减少副作用

的发生。

#### 2.5 肿瘤类疾病

动物实验表明, 克拉霉素具有抑制肿瘤血管生成、生长和转移的作用, 对肿瘤血管的内皮细胞生长有显著的抑制作用<sup>[21,22]</sup>。据 Vemura 等<sup>[22]</sup>报道, 对试验对象为 132 例经内镜切除后 Hp 阳性的早期胃癌患者, 给予克拉霉素 250mg, 枸橼酸铋 0.4g, 阿莫西林 1.0g, 口服治疗, 3 次/d, 疗程 1 周, 3 个月后再服 1 周, 发现 Hp 清除者无一例复发, 未清除组有 9% 复发。该研究说明, 克拉霉素可能成为治疗胃淋巴瘤的药物之一。

#### 3 总结与展望

克拉霉素是一种高效、低毒、抗菌谱广且抗菌作用强的大环内酯类抗生素,

具有对酸稳定性强、生物利用度高、口服吸收好、血药浓度高、组织和细胞渗透力强、半衰期长等诸多优点, 在临床上可广泛地应用于呼吸系统疾病、肺部疾病、皮肤疾病、幽门螺杆菌感染性胃炎以及肿瘤治疗等。未来对克拉霉素的研究热点可能将主要集中在克拉霉素衍生物、克拉霉素新剂型以及克拉霉素新的临床作用开发上<sup>[23]</sup>。对克拉霉素结构作进一步修饰, 从而开发出疗效更好、副作用更小的新型衍生物以及研究和开发更好的剂型供临床应用将是今后研究的重点。本文对克拉霉素近年来临床应用研究进展进行了综述, 以期对克拉霉素的临床应用的深入研究和开发提供一定的借鉴和参考。

#### 参考文献

- [1] 刘玉娥, 刘继兰, 曹中兴. 大环内酯类抗生素的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 04: 99-101.
- [2] 周艳春, 赵燕燕. 大环内酯类抗生素非抗菌作用研究进展[J]. 山西医药杂志, 2016, 60(9): 1034-1037.
- [3] 黄允省. 大环内酯类抗生素的研究新进展[J]. 临床合理用药, 2018, 11(9): 164-165.
- [4] 李喆宇, 崔玉彬, 张静霞, 唐克慧. 大环内酯类抗生素的研究新进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2013, 34(01): 6-15.
- [5] Khaleda H. Al-Saidi, Hayder Q. Munshid. New polymeric membrane electrode for clarithromycin determination [J]. J N U, 2013, 16 (2): 30-36.
- [6] 汤雨晴, 叶倩, 郑维义. 抗生素类药物的研究现状和进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2019, 40(04): 295-301.

- [7] 朱静,徐彦贵,高仲阳,克拉霉素的药理特性及应用[J].中国医院药学杂志,2001,09:39-41.
- [8] 张卫东,季连姚,克拉霉素的药理作用及临床应用[J].黑龙江医药,2005,06:438-439.
- [9] Thakur K, Meenu Nagpal, Geeta Aggavwal. Development and evaluation of solid dispersion using binary and ternary complexes [J]. Depart Pharmaceut, 2014, 2(8):1793-1812.
- [10] Rahul S, Rajashree Masareddy, Nagesh C. Formulation and evaluation of clarithromycin poorly soluble drug as microemulsion [J]. Int Res J Pharm, 2011, 2(11): 153-158.
- [11] 邹达亮,张佳,糜志远.克拉霉素制剂研究应用进展[J].中国医院药学杂志,2016,36(24):2222-2225.
- [12] J.G.-B. Evangelos, Macrocyclic Molecules for the Management of Systemic Infections: the Clarithromycin Paradigm[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 14 (10): 1470-1475.
- [13] 曲艳杰,高淑青,王艳,郝美丽.对比克拉霉素(口服)、红霉素(静滴)对小儿呼吸道支原体感染的临床疗效[J].临床医药文献电子杂志,2017,13(4): 2546-2550.
- [14] 王慧玲.克拉霉素治疗老年人下呼吸道感染 70 例[J].医学理论与实践,2001(11):1126-1127.
- [15] 匡庆贵,付印强,陈頔,赵正秋.克拉霉素对儿童咳嗽变异性哮喘气道炎症的影响及疗效分析[J].临床肺科杂志,2015,06(20):1095-1099.
- [16] 欧相林,黄江,曾祥毅,长期小剂量克拉霉素对稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效观察[J].实用医学杂志,2006,13:1558-1559.
- [17] 汪坤.克拉霉素、阿莫西林联合甲硝唑治疗幽门螺杆菌相关性皮肤病的效果研究[J].当代医药论丛,2017,11(15):114-115.
- [18] T. C, P. A, M. G C, Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea [J]. Int. J. Dermatol., 1997, 36(12): 942-946.
- [19] 王丽君.口服克拉霉素联合颠倒散洗剂外用治疗寻常性痤疮的临床疗效观察[D].南京中医药大学,2014.
- [20] 李党坚,苏高叶,黄月桂.兰索拉唑联合克拉霉素治疗幽门螺杆菌感染性胃病的效果及不良反应[J].深圳中西医结合杂志,2018,12(28):119-121.
- [21] 葛涵,沈舜义.大环内酯类抗生素研究进展[J].世界临床药物,2007, 28(6):376-380.
- [22] Vemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer [J]. Cancer Epid Biom ar Prey, 1997, 6(8): 639.
- [23] Y. Teng, Y. Qin, D. Song, X. Liu, Y. Ma, P. Zhang, S. Ma, A novel series of 11-O-carbamoyl-3-O-descladinosyl clarithromycin derivatives bearing 1,2,3-triazole group: Design, synthesis and antibacterial evaluation [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2020, 2(30): 126850.

收稿日期: 2022年6月15日

出刊日期: 2022年7月20日

引用本文: 黄玲玲, 张向阳, 刘进, 大环内酯类药物克拉霉素临床应用研究进展[J]. 国际医学与数据杂志, 2022, 6(2): 66-69.

DOI: 10.12208/j.ijmd.20220054

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS