

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.11.002

## 新型抗菌药物治疗淋病奈瑟球菌感染的研究进展

钟娇娇 苏晓红

**【摘要】** 淋病奈瑟球菌（淋球菌）是引起淋病的病原菌。随着抗菌药物的广泛使用，淋球菌的耐药性问题日益严重，近年来国内外出现对一线治疗药物（如头孢曲松钠）耐药的菌株。WHO已将淋球菌列入急需新型抗菌药物的重点病原体清单。近年来，已有多项研究探讨新型抗菌药物治疗淋球菌的疗效，包括拓扑异构酶抑制剂、新型大环内酯类、胸膜多肽类、小分子抗菌药物等。该文主要介绍上述药物的结构、体外药敏试验、耐药突变、临床试验和不良反应等研究进展，为淋球菌治疗药物的进一步研究以及临床应用提供参考。

**【关键词】** 新型抗菌药物；淋病奈瑟球菌；淋病；细菌耐药

**Research progress on new antibiotics in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infection** Zhong Jiaojiao, Su Xiaohong. Institute of Dermatology, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210042, China  
Corresponding author, Su Xiaohong, E-mail: suxh@ncstdlc.org

**【Abstract】** *Neisseria gonorrhoeae* is the pathogen of gonorrhea. With the widespread use of antibiotics, drug resistance of *Neisseria gonorrhoeae* is a growing problem. In recent years, drug-resistant strains to the first-line treatment drugs (such as ceftriaxone sodium) have emerged at home and abroad. The WHO has included *Neisseria gonorrhoeae* as one of the priority pathogens in urgent need of new antibiotics. In recent years, a number of studies have been conducted to evaluate the efficacy of novel antibiotics in the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including topoisomerase inhibitors, novel macrolides, pleural polypeptides and small molecule antibacterial drugs, etc. In this article, research progress on the structure, *in vitro* drug sensitivity, drug resistance mutation, clinical trials and adverse reactions of these drugs was reviewed, aiming to provide references for further research on *Neisseria gonorrhoeae* and their clinical application.

**【Key words】** New antibiotics; *Neisseria gonorrhoeae*; Gonorrhea; Bacterial drug resistance

淋病奈瑟球菌（淋球菌）是一种临床常见的性传播病原体，是引起淋病的病原菌，在全球范围内造成严重的公共卫生问题。WHO估计，全世界每年有8700万淋病新病例<sup>[1]</sup>。我国淋病发病率在2014至2018年增加了36.03%<sup>[2]</sup>。近年，淋球菌对传统一线抗菌药物产生耐药性。头孢曲松钠是目前国内外治疗淋病的一线药物<sup>[3]</sup>。然而近年来对头孢曲松钠耐药的FC428菌株在全球多个国家出现和传播，因而迫切需要研发新型抗淋球菌药物<sup>[46]</sup>。2017年WHO将淋球菌列入需优先研究和开发新型抗菌药物的病原体<sup>[7]</sup>。本文对近年来关于新型抗菌药物治疗淋球菌感染的研究进行总结，为进一步研究及临床应用提供参考。

## 一、DNA拓扑异构酶抑制剂

DNA拓扑异构酶是控制细胞内DNA三维构象的酶，在复制过程中首先解开DNA螺旋，然后引入短暂的双链断裂，进而影响DNA的拓扑结构变化<sup>[8]</sup>。拓扑异构酶抑制剂可抑制DNA合成，从而抑制细菌复制。现有研究显示，对淋球菌有杀菌活性的拓扑异构酶抑制剂包括唑利氟达星、吉泊达星、VT12-008911和TP0480066。

### 1. 唑利氟达星

唑利氟达星是一种新型螺旋嘧啶三酮DNA促旋酶抑制剂，通过抑制细菌DNA生物合成和双链切割的积累，从而达到抑菌效果<sup>[9]</sup>。体外研究显示，唑利氟达星对不同国家及地区临床分离的

淋球菌普遍敏感,最低抑菌浓度(MIC)范围为0.002~0.250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,其中多株淋球菌对常用抗菌药物耐药,但对唑利氟达星敏感<sup>[9]</sup>。一项体外研究对143株唑利氟达星高MIC的淋球菌临床分离株进行耐药位点检测,未发现解旋酶GyrB D429N/A和(或)K450T突变,仅在1株临床分离株中鉴定出GyrB的S467N突变<sup>[10]</sup>。体外诱导的淋球菌耐药突变株均含有GyrB的D429N/A或K450T突变,唑利氟达星的MIC范围为0.5~4.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[11]</sup>。I期临床试验结果显示,唑利氟达星可被迅速吸收,在1.5~2.3 h内达到血药峰浓度,消除半衰期为5.3~6.3 h,主要清除途径为粪便代谢和排泄<sup>[12]</sup>。II期多中心随机对照临床试验显示,口服2 g或3 g唑利氟达星对泌尿生殖道及直肠的淋球菌感染治愈率分别达96%、96%及100%、100%,但对咽部的淋球菌感染治愈率仅为50%、82%(表1)<sup>[13]</sup>。唑利氟达星的耐受性良好,短暂的胃肠道不适是最常见的不良反应。近年一项III期多中心随机对照临床试验(NCT03959527)正在进行中,拟纳入1092例受试者比较口服3 g唑利氟达星与肌内注射500 mg头孢曲松钠及口服1 g阿奇霉素治疗淋

病的疗效,该临床试验开始于2019年11月,拟于2023年7月结束。根据现有研究结果,唑利氟达星对淋球菌在体外及体内均具有良好抗菌活性,不良反应发生率低,笔者期待正在进行的III期临床试验能为临床使用唑利氟达星治疗淋病提供更多的数据支持。

## 2. 吉泊达星

吉泊达星是II型拓扑异构酶抑制剂,选择性抑制细菌的DNA促旋酶和拓扑异构酶IV,从而抑制细菌的DNA复制,对多种革兰阳性菌和阴性菌表现出良好的抗菌活性<sup>[14]</sup>。多项研究探讨了吉泊达星对淋球菌的体外活性,结果显示MIC范围在0.03~4.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,造成部分菌株MIC值偏高可能与ParC D86N、GyrA A92T突变及MtrCDE外排泵的失活相关<sup>[15-17]</sup>。I期临床试验评估了吉泊达星的药代动力学,吉泊达星可导致严重肾损伤及肝损伤患者体内血药浓度升高和清除率下降,需调整剂量或给药频率<sup>[18-19]</sup>。II期多中心随机对照临床试验结果显示,吉泊达星对泌尿生殖道、直肠及咽部的淋球菌感染治愈率达95%~100%(表1)<sup>[20]</sup>。其中泌尿生殖道治疗失败的3个分离株均对喹诺

表1 新型抗菌药物对淋球菌感染的微生物治愈率

药物名称	临床试验阶段	国家	研究时间	发表时间	例数	感染部位	治疗药物, 剂量	治愈例数 / 研究例数 (治愈率 / %)
唑利氟达星	II期	美国	2014至2015年	2019年	179	泌尿生殖道	唑利氟达星, 2000 mg	55/57 (96)
							唑利氟达星, 3000 mg	54/56 (96)
							头孢曲松钠, 500 mg	28/28 (100)
						直肠	唑利氟达星, 2000 mg	5/5 (100)
							唑利氟达星, 3000 mg	7/7 (100)
							头孢曲松钠, 500 mg	3/3 (100)
						咽部	唑利氟达星, 2000 mg	4/8 (50)
							唑利氟达星, 3000 mg	9/11 (82)
							头孢曲松钠, 500 mg	4/4 (100)
吉泊达星	II期	美国, 英国	2015至2016年	2018年	69	泌尿生殖道	吉泊达星, 1500 mg	29/30 (97)
							吉泊达星, 3000 mg	37/39 (95)
						直肠	吉泊达星, 1500 mg	1/1 (100)
							吉泊达星, 3000 mg	2/2 (100)
						咽部	吉泊达星, 1500 mg	—
							吉泊达星, 3000 mg	2/2 (100)
索利霉素	II期	美国	2012至2013年	2015年	46	泌尿生殖道	索利霉素, 1000 mg	20/20 (100)
							索利霉素, 1200 mg	22/22 (100)
							索利霉素, 1000 mg	2/2 (100)
						直肠	索利霉素, 1200 mg	2/2 (100)
							索利霉素, 1000 mg	3/3 (100)
						咽部	索利霉素, 1200 mg	5/5 (100)
索利霉素, 1000 mg	3/3 (100)							
索利霉素	III期	美国, 澳大利亚	2014至2015年	2019年	252	泌尿生殖道	索利霉素, 1000 mg	99/123 (80)
							头孢曲松钠, 500 mg + 阿奇霉素, 1000 mg	109/129 (84)

注: 一为无数据。

酮类药物具有耐药性,且存在 parC D86N 突变。但吉泊达星治疗不良反应的总体发生率达 58%,其中大部分为胃肠道反应,部分患者出现疲劳或头晕。目前正在进行 III 期多中心随机对照临床试验 (NCT04010539),计划纳入 600 例受试者评估口服 3 000 mg 吉泊达星与肌内注射 500 mg 头孢曲松钠和口服 1 g 阿奇霉素治疗淋球菌引起的泌尿生殖道感染的疗效和安全性,该临床试验开始于 2019 年 10 月,拟于 2023 年 8 月结束。

虽然吉泊达星在体外试验中对部分存在耐药突变的菌株 MIC 值偏高,但在临床试验中对不同部位的淋球菌感染均有良好的抗菌活性,是未来淋病治疗的候选药物之一,但治疗中需特别注意对肝、肾功能不全患者的药物剂量调整以避免不良反应的发生。

### 3. VT12-008911

VT12-008911 是一种新型氨基苯并咪唑化合物,可双重抑制 DNA 促旋酶/拓扑异构酶 IV 酶,靶向作用于 GyrB 和 ParE 亚基,阻断 ATP 酶活性,从而发挥抗菌活性。一项体外研究探讨了 VT12-008911 对淋球菌临床分离株和国际参考株的灵敏度, MIC 范围为  $\leq 0.002 \sim 0.250 \mu\text{g/mL}$ 。VT12-008911 的体外抗菌活性优于目前临床常用治疗淋病的抗菌药物<sup>[21]</sup>。VT12-008911 可能是未来治疗淋病的有效选择,其对 GyrB 和 ParE 的双重抑制有望减少耐药突变,然而仍需要进行更多的药效动力学和药理学研究、动物模型的毒性和安全性分析以及临床试验探讨其在临床用于治疗淋病的可行性。

### 4. TP0480066

TP0480066 是一种新型的 8-(甲氨基)-2-羰基-1,2-二氢喹啉衍生物,能有效抑制 DNA 促旋酶及拓扑异构酶 IV<sup>[22]</sup>。TP0480066 对淋球菌表现出强大的抗菌活性,包括对现有抗菌药物灵敏度降低或耐药的菌株,其 MIC 范围为  $0.120 \sim 0.500 \mu\text{g/mL}$ 。体外诱导耐药突变菌株的 DNA 测序结果显示,TP0480066 耐药菌株的 ParE 中都有 1 个 Thr169Ile 突变。该研究还探讨了 TP0480066 在阴道淋球菌感染 BALB/c 小鼠中的体内杀菌作用,结果显示单次皮内注射 TP0480066 24 h 后,小鼠阴道活菌数量少于对照组,且呈剂量依赖性下降<sup>[22]</sup>。现有研究显示,TP0480066 的 MIC 值远远低于目前治疗淋球菌的常用抗菌药物,具有成为多重耐药淋球菌感染的新型抗菌治疗药物潜力,但仍需进行临床

试验探讨其临床疗效、安全性及耐受性。

## 二、新型大环内酯类药物

大环内酯类抗菌药物可与核糖体亚基结合,抑制细菌蛋白质的合成。新型的大环内酯类在酯的结构以及侧链的数量、组成和附着位置上都有所不同,其中索利霉素对淋球菌表现出较好杀菌活性。索利霉素是一种新型氟酮内酯类抗菌药物,通过与核糖体 50S 亚基的 23S rRNA 结合抑制细菌复制<sup>[23]</sup>。体外药敏试验显示,大多数淋球菌分离株对索利霉素敏感,且索利霉素 MIC 值低于其他大环内酯类药物, MIC 范围为  $0.001 \sim 32.000 \mu\text{g/mL}$ ,表明仍存在 MIC 值偏高的菌株<sup>[24]</sup>。高水平的耐药性与菌株 23S rRNA 的 A2143G 突变相关,低水平的耐药与 C2599T 突变有关<sup>[24]</sup>。索利霉素的药代动力学 I 期临床试验显示,所有剂量下的药物耐受性良好,未出现因严重不良事件而停药者<sup>[25]</sup>。II 期随机对照临床试验评估了 60 例不同部位感染淋球菌的患者服用索利霉素的疗效,结果显示所有患者均达治愈(表 1)<sup>[26]</sup>。然而,一项 III 期多中心随机对照临床试验中,口服索利霉素对淋球菌感染的微生物治愈率仅为 80%(表 1),低于传统头孢曲松钠联合阿奇霉素的微生物治愈率(84%)<sup>[27]</sup>。根据 III 期临床试验结果,索利霉素并未表现出优于传统疗法的治疗效果。部分患者治疗的失败可能是由于感染部位的药物暴露时间不够,多次给药可能会减少治疗失败者数,但增加剂量会增加不良反应的发生率,因此索利霉素能否作为将来淋病的一线治疗药物仍待探讨。

## 三、胸膜多肽类药物

来法莫林是一种新型半合成胸膜多肽类蛋白,通过与 50S 核糖体亚基的肽转移酶中心结合干扰 23S rRNA,以高亲和力和特异性抑制细菌蛋白质的合成<sup>[28]</sup>。体外试验结果显示,来法莫林对淋球菌临床分离株、参考株及耐药株均有较好的抗菌活性, MIC 范围为  $0.004 \sim 2.000 \mu\text{g/mL}$ <sup>[29,30]</sup>。对于耐药株 H041 和 F89,来法莫林的 MIC 值偏高,分别为  $0.5 \mu\text{g/mL}$  和  $1.0 \mu\text{g/mL}$ 。MtrCDE 外排泵失活后,来法莫林的 MIC 值降低。I 期临床试验显示,无论静脉或口服、单次或重复给药,来法莫林总体耐受性均良好,常见不良反应为轻度或中度的胃肠道不适<sup>[31]</sup>。药代动力学研究表明,来法莫林可迅速渗入皮下脂肪组织和上皮内壁,在泌尿生殖道



中也发现来法莫林的分布。然而,仍需要进一步临床试验评估来法莫林对泌尿生殖道、咽部和肛门直肠黏膜淋球菌感染的临床疗效。

#### 四、新型小分子抗菌药物

由于淋球菌对抗菌药物的广泛耐药,迫切需要寻找具有新靶点和作用机制的新型抗菌药物。新型的化学平台能够识别出具有不同于当前抗菌药物靶点和作用机制的新型小分子抗菌药物。DIS-73285 和 SMT-571 是通过新型化学平台开发的新型小分子抗菌药物,研究证实其对淋球菌具有良好的体外抗菌活性。

##### 1. DIS-73285

DIS-73285 是一种新型高效、选择性小分子抗菌药物,属于 DDS-03 系列,作用靶点为淋球菌的电子转移蛋白。DIS-73285 对全球的淋球菌分离株均有较强的体外抑菌活性, MIC 范围为 0.001~0.004  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,未观察到 DIS-73285 与其他治疗淋病的抗菌药物存在交叉耐药<sup>[32]</sup>。但该药物仍处于初步研究阶段,仍需进一步的体外和体内研究,评估其药代动力学、药效学参数、对淋球菌感染的疗效和安全性。

##### 2. SMT-571

SMT-571 是一种新型口服小分子抗菌药物,属于 DDS-01 系列,可靶向阻止细菌分裂。SMT-571 对来自全球的淋球菌临床分离株有较高的体外活性,耐药突变频率极低, MIC 范围 0.064~0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,并且与既往用于淋病治疗的抗菌药物无交叉耐药<sup>[33]</sup>。SMT-571 可能是淋病单剂量口服治疗的有效选择。目前, SMT-571 正在进行新药临床研究审批阶段。

#### 五、结 语

综合近年的研究结果,啞利氟达星和吉泊达星在 II 期临床试验中均表现出对淋病良好的疗效及耐受性,现已进入 III 期临床研究阶段,有望成为淋病治疗的一线药物;索利霉素在 III 期临床试验中疗效欠佳,暂不考虑作为淋病的一线单药治疗药物;其他一些新型抗菌药物,包括 VT12-008911、TP0480066、来法莫林、DIS-73285、SMT-571 等,虽然对淋球菌普遍表现出良好的体外抗菌活性,但仍需进一步临床试验以评估其治疗淋球菌感染的疗效、安全性及耐受性。

#### 参 考 文 献

- [1] WHO. 耐多药淋病.[2022-02-20]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/multi-drug-resistant-gonorrhoea>.
- [2] Yue X L, Gong X D, Li J, et al. Gonorrhea in China, 2018. *Int J Dermatol Venereol*, 2019, 2 (2): 65-69.
- [3] National Center for STD Control, Chinese Centers for Disease Control and Prevention, Committee of STD, et al. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Gonorrhoea in China. *Int J Dermatol Venereol*, 2020, 3 (3): 129-134.
- [4] Eyre D W, Town K, Street T, et al. Detection in the United Kingdom of the *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone, with ceftriaxone resistance and intermediate resistance to azithromycin, October to December 2018. *Eur Commun Dis Bull*, 2019, 24 (10): 1900147.
- [5] Zhang L, Zhang C, Zeng Y, et al. Emergence and characterization of a ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* FC428 clone evolving moderate-level resistance to azithromycin in Shenzhen, China. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 4271-4276.
- [6] Trinh T M, Nguyen T T, Le T V, et al. *Neisseria gonorrhoeae* FC428 subclone, Vietnam, 2019-2020. *Emerg Infect Dis*, 2022, 28 (2): 432-435.
- [7] WHO. 世卫组织发布迫切需要新型抗生素的细菌清单.[2022-02-20]. <https://www.who.int/zh/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
- [8] McKie S J, Neuman K C, Maxwell A. DNA topoisomerases: advances in understanding of cellular roles and multi-protein complexes *via* structure-function analysis. *Bioessays*, 2021, 43 (4): e2000286.
- [9] Bradford P A, Miller A A, O'Donnell J, et al. Zoliflodacin: an oral spiropyrimidinetrone antibiotic for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae*, including multi-drug-resistant isolates. *ACS Infect Dis*, 2020, 6 (6): 1332-1345.
- [10] Le W, Su X, Lou X, et al. Susceptibility trends of zoliflodacin against multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates in Nanjing, China, 2014 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (3): e00863-20.
- [11] Foerster S, Golparian D, Jacobsson S, et al. Genetic resistance determinants, *in vitro* time-kill curve analysis and pharmacodynamic functions for the novel topoisomerase II inhibitor ETX0914 (AZD0914) in *Neisseria gonorrhoeae*. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1377.
- [12] O'Donnell J, Lawrence K, Vishwanathan K, et al. Single-dose pharmacokinetics, excretion, and metabolism of zoliflodacin, a novel spiropyrimidinetrone antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63 (1): e01808-e01818.
- [13] Taylor SN, Marrazzo J, Batteiger BE, et al. Single-dose zoliflodacin (ETX0914) for treatment of urogenital gonorrhea. *N Engl J Med*, 2018, 379 (19): 1835-1845.
- [14] Farrell D J, Sader H S, Rhomberg P R, et al. *In vitro* activity of gepotidacin (GSK2140944) against *Neisseria gonorrhoeae*.

- Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (3): e02047-16.
- [15] Jacobsson S, Golparian D, Scangarella-Oman N, et al. *In vitro* activity of the novel triazaacenaphthylene gepotidacin (GSK2140944) against MDR *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemother, 2018, 73 (8): 2072-2077.
- [16] Arends S J R, Canino M A, Mendes R, et al. Comparison of minimum inhibitory concentration results for gepotidacin obtained using agar dilution and broth microdilution methods. Diagn Microbiol Infect Dis, 2020, 98 (2): 115107.
- [17] Scangarella-Oman N E, Dixon P, Koeth L M, et al. Analysis of antimicrobial susceptibility testing methods and variables and *in vitro* activity of gepotidacin against urogenital *Neisseria gonorrhoeae* in men. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 101(4): 115484.
- [18] Hossain M, Tiffany C, Raychaudhuri A, et al. Pharmacokinetics of gepotidacin in renal impairment. Clin Pharmacol Drug Dev, 2020, 9 (5): 560-572.
- [19] Hossain M, Tiffany C, Tao Y, et al. Pharmacokinetics of gepotidacin in subjects with normal hepatic function and hepatic impairment. Clin Pharmacol Drug Dev, 2021, 10 (6): 588-597.
- [20] Taylor S N, Morris D H, Avery A K, et al. Gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhea: a phase 2, randomized, dose-ranging, single-oral dose evaluation. Clin Infect Dis, 2018, 67 (4): 504-512.
- [21] Jeverica S, Golparian D, Hanzelka B, et al. High *in vitro* activity of a novel dual bacterial topoisomerase inhibitor of the ATPase activities of GyrB and ParE (VT12-008911) against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with various high-level antimicrobial resistance and multidrug resistance. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (7): 1866-1872.
- [22] Masuko A, Takata I, Fujita K, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of TP0480066, a novel topoisomerase inhibitor, against *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65 (4): e02145-20.
- [23] Mancuso A M, Gandhi M A, Slish J. Solithromycin (CEM-101): a new fluoroketolide antibiotic and its role in the treatment of gonorrhea. J Pharm Pract, 2018, 31 (2): 195-201.
- [24] Lee H, Lee K, Chong Y. New treatment options for infections caused by increasingly antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14 (2): 243-256.
- [25] MacLauchlin C, Schneider S E, Keedy K, et al. Metabolism, excretion, and mass balance of solithromycin in humans. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (5): e01474-e01417.
- [26] Hook E W, Golden M, Jamieson B D, et al. A phase 2 trial of oral solithromycin 1200 mg or 1000 mg as single-dose oral therapy for uncomplicated gonorrhea. Clin Infect Dis, 2015, 61 (7): 1043-1048.
- [27] Chen M Y, McNulty A, Avery A, et al. Solithromycin versus ceftriaxone plus azithromycin for the treatment of uncomplicated genital gonorrhoea (SOLITAIRE-U): a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis, 2019, 19 (8): 833-842.
- [28] Covvey J R, Guarascio A J. Clinical use of lefamulin: a first-in-class semisynthetic pleuromutilin antibiotic. J Intern Med, 2022, 291 (1): 51-63.
- [29] Jacobsson S, Paukner S, Golparian D, et al. *In vitro* activity of the novel pleuromutilin lefamulin (BC-3781) and effect of efflux pump inactivation on multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (11): e01497-17.
- [30] Paukner S, Gruss A, Jensen J S. *In vitro* activity of lefamulin against sexually transmitted bacterial pathogens. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (5): e02380-17.
- [31] Wicha W W, Prince W T, Lell C, et al. Pharmacokinetics and tolerability of lefamulin following intravenous and oral dosing. J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (Suppl 3): iii19-iii26.
- [32] Jacobsson S, Mason C, Khan N, et al. High *in vitro* activity of DIS-73285, a novel antimicrobial with a new mechanism of action, against MDR and XDR *Neisseria gonorrhoeae*. J Antimicrob Chemother, 2020, 75 (11): 3244-3247.
- [33] Jacobsson S, Mason C, Khan N, et al. *In vitro* activity of the novel oral antimicrobial SMT-571, with a new mechanism of action, against MDR and XDR *Neisseria gonorrhoeae*: future treatment option for gonorrhoea? J Antimicrob Chemother, 2019, 74 (6): 1591-1594.

(收稿日期: 2022-05-20)

(本文编辑: 林燕薇)