

## · 药物化学 ·

## 抗真菌药物的研究进展和临床应用

曹琴<sup>1</sup>, 范伟<sup>2</sup>, 王凯伟<sup>1</sup> (1. 武警 8690 部队医院药械科, 江苏宜兴 214222; 2. 第二军医大学药学本科九级, 上海 200433)

**摘要** 目的: 介绍 20 世纪 90 年代以来抗真菌药物的研究进展和临床应用。方法: 综合和分析国内外有关文献报道, 分类进行综述。结果与结论: 目前的研究主要集中在对现有抗真菌药的结构改造和发现新的抗真菌母核结构这两方面, 临床上多根据其作用特点而选择应用。

**关键词** 抗真菌药物; 临床应用

中图分类号: R978.5 文章标识码: A 文章编号: 1006-0111(2003)04-0225-04

## Study progress and clinical application on antifungal drugs

CAO Qin<sup>1</sup>, FAN Wei<sup>2</sup>, WANG Kai-wei<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Hospital of 8690 Armed Police, Jiangsu Yixing, 214222, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433 China)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To introduce the study progress and clinical application on antifungal drugs. **METHODS:** By analyzing the literature about the antifungal drugs at home and abroad, study progress and clinical application on antifungal drugs were reviewed by classification. **RESULTS & CONCLUSION:** The study on the antifungal drugs is mainly concentrated on the structure reform and the discoveries of new antifungal drugs. In clinical, the antifungal drugs are being used according to its different characteristic.

**KEY WORDS** antifungal drugs; study progress

自从第一个抗真菌药两性霉素 B 问世以来, 人类与真菌病的斗争已持续了 40 多年。现在, 人们在预防和治疗真菌病特别是浅表真菌病方面已取得了突破, 而深部真菌病, 由于其治疗的难度、真菌抗药性和现有药物的毒副作用等因素的存在, 则是目前抗真菌药物的研究热点。目前临床上应用于真菌病的药物主要有多烯类、氨基甲酸酯类和唑类等。另外, 研究后还发现了一些具有很好的抗真菌活性的新母核结构, 例如多肽、小分子芳环结构化合物及存在于植物中的部分活性较高的化合物。

### 1 两性霉素 B

两性霉素 B 是一种多烯类抗生素, 它对新型隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌、念珠菌有强大抑制作用。其作用机制为: 药物与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合导致细胞表面形成许多小孔, 膜通透性增加, 细胞内成分外漏而导致细胞死亡。临床用于治疗全身性真菌感染, 如念珠菌败血症, 组织胞浆菌病等, 也可用于某些严重的深部真菌病, 如新生隐球菌脑膜炎、侵袭性曲霉病等, 尤其是对合并有免疫缺陷

或严重粒细胞缺乏症的治疗。其抗菌作用强, 肾毒性大, 副作用常表现为寒战、发热、头痛、贫血、肝毒等, 限制了其应用。与其它药物如氮二烯五环 (azole) 联用可增加疗效<sup>[1]</sup>。近年来, 对两性霉素 B 的改良主要集中于新剂型的设计, 目前已有 3 种不同脂质体剂型供临床应用: 两性霉素 B 脂质体剂型 (Ambisome), 两性霉素 B 脂质体复合物和两性霉素 B 胶体分散剂。

其中, 两性霉素 B 脂质体是用脂质体包埋两性霉素 B 的一种新剂型, 可提高两性霉素 B 的疗效并降低毒性 (尤其是肾毒性)。两性霉素 B 掺入脂质体后其凝聚状态发生改变, 成为完全单一的单体。呈单体的两性霉素 B 缓慢地少量的释放入体内, 集中于感染灶内以达到杀死真菌却不引起宿主毒性的目的。两性霉素 B 脂质体较两性霉素 B 对机体产生的血细胞毒性 (溶血) 降低达 70 倍之多, 它最大的机体耐受量达  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 而两性霉素 B 的最大用量只能是  $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ <sup>[2]</sup>。

### 2 多肽与氨基酸类



向比较发现:酮康唑抗真菌谱广,对念珠菌、球孢子菌、类球孢子菌、组织胞浆菌均有良好作用。对念珠菌引起的呼吸道、尿道、胆道、骨关节等器官感染及败血症的治愈率为 70%;与 5-氟胞嘧啶联用效果更好,且其不良反应少,病人易耐受,可以口服,但其吸收易受各种因素如食物、药物的影响;咪康唑难溶于水,一般只供静脉注射,给药 2h 达峰浓度,广泛分布于肾上腺、肝、肺、肾等组织器官中,主要在肝脏中代谢,抗真菌谱广,治疗球孢子菌病、类球孢子菌病、组织胞浆菌病、分支胞菌病和隐型球菌感染有效,但不良反应多且严重,不宜作为第一线抗真菌药,可用于对两性霉素 B 无效或不能耐受的病人;伊曲康唑脂溶性高,口服易吸收,对霉菌病、孢子丝菌病、组织胞浆菌病、芽生菌病、球孢子菌病、着色真菌病有高效,半衰期长,具有良好的耐受性,不良反应少<sup>[13]</sup>。

## 5 金属络合物

利用碘胺嘧啶银作抑菌动力学实验表明,银离子对白色念珠菌细胞壁合成的关键酶——磷酸甘露糖异构酶具有不可逆的抑制作用,而有机基团的加入可增加化合物与酶的亲和力<sup>[14]</sup>。

孟歌等合成了 4 种磺胺取代 2-氨基-1,3,4-噻二唑配体及其 8 种与过渡金属(铜、钴)的配合物。配体结构由元素分析及红外光谱证实,配位情况依据原子吸收数据进行了计算与推断。对全部化合物进行了初步抑菌活性筛选,结果显示,钴配合物的抗菌活性较强<sup>[15]</sup>。

## 6 天然产物中的抗真菌成分

随着提取分离和结构鉴定技术的迅速发展,以及活性筛选过程的简化,我们利用培养基药物浓度稀释法和气相色谱、质谱联用等技术,从自然界发掘出的抗真菌资源已成为一个活跃的研究领域,包括萜类、酰胺类、醌类、香豆素类、皂苷、黄酮类等。现在可用于治疗真菌病的植物有:大蒜、肉桂、丁香、茴香、珊瑚姜、姜黄和小檗碱等<sup>[16]</sup>。另一些植物源的蛋白质可能具有抗真菌活性,如从玉米、亚麻、燕麦、高粱和小麦中提取的一种小分子蛋白质“Zeamanin”具有一定的抗真菌效力。但发现在具有高离子强度的血清中,它的活性显著减低,这并不排除它单独使用或与烟霉菌素联合使用,以治疗局部或粘膜真菌感染的可能性。此外,在我国已广泛应用提取物治疗周身性真菌感染。总之,植物源抗真菌药物的开发和研究正在迅猛发展。

## 7 最新抗真菌药

棘球白素通过抑制真菌细胞壁的 $\beta$ 葡聚糖的

生物合成而具杀菌作用。一些新药正在进行临床试验。早期资料表明棘球白素具有抗多种念珠菌属、某些地方性真菌(如荚膜组织胞浆菌)、曲霉属和卡氏肺囊虫的活性,但无抗新生隐球菌的活性。

肺念定是由默克公司开发的一种新的抗真菌药(MK-0991, L-743 872),可以治疗对氟康唑耐药的念珠菌属、某些地方性真菌病,对卡氏肺囊虫病可能也有效。该类物质已有多个化合物进入临床研究,Caspofungin 已于 2001 年由 Merck 公司上市。

尼克霉素 Z 是一种杀菌性抗真菌药,可抑制真菌细胞壁上的几丁质合成酶(chitin synthase),体外试验和动物试验证明对粗球孢子菌、皮炎芽生菌和荚膜组织胞浆菌有极好的抗菌活性,与其他抗念珠菌属药物有协同作用。现已得出其药代动力学参数,有口服和静脉滴注 2 种剂型,早期工作完成了对粗球孢子菌病的临床研究。

帕地霉素是一种具有独特作用的抗真菌药,其作用机制是通过钙依赖结合到真菌细胞壁,具有杀念珠菌和曲霉属的作用,该药尚处于开发早期。其疗效和毒性尚在研究中<sup>[17]</sup>。

另外,研究新型抗真菌药物的关键还在于寻找能抗衡致病因子的药物。真菌在感染宿主时,通过甘露糖蛋白将真菌细胞连接在宿主的上皮细胞上,同时分泌天冬氨酸蛋白酶。研究发现,天冬氨酸蛋白酶的参与能增强真菌的致病能力。可见,这种分泌的天冬氨酸蛋白酶可能是一种致病因子。由此推测可运用分子生物学方法找出编码该蛋白酶的基因组,以此为靶点设计化合物干扰基因表达,达到抗真菌目的。

盛春泉<sup>[18]</sup>等在分析近年来抗真菌药物研究所取得进展的基础上,发现了几个新的作用靶点和新的先导化合物。他们对作用于真菌细胞壁、抑制真菌蛋白质合成、抑制鞘脂生物合成和电子转移抑制剂四类新型抗真菌药物进行了研究,分析了其不同的作用机制,并对其发展前景进行了估计。

目前,临床上应用的抗真菌药仍然以化学药品为主,由于该类物质发展历史较长,作用机制已经明确,所以对它们进行结构改造的成功率也较高。目前临床上应用的伊曲康唑、氟康唑等药物都是对氮唑类母核结构改造成功的例子。今后,该类物质的发展方向仍然是对其氮唑母核的结构改造,但重点应集中于如何增强物质的选择性以及降低该类物质的毒副作用和提高其体内生物利用度。此外,我们可以看到,生物制剂与天然产物由于可能作用于新

的靶点和具有较高选择性,将成为今后抗真菌药物研究与开发的新方向。

### 参考文献:

- [1] 杨敬欣. 抗深部真菌感染药物研究进展[J]. 医药信息, 1998,17(2):74.
- [2] 潘炜华. 深部真菌感染的治疗进展[J]. 国外医学皮肤性病学分册,1999,25(4):196.
- [3] 孙超,王晖. 多肽抗生素研究进展[J]. 中国药理学通报, 2000,16(6):605.
- [4] Raj PA, Marcus E, Sukumaran DK. Structure of human salivary histatin5 in aqueous and nonaqueous solutions [J]. Biopolymers, 1998,45(1):51.
- [5] 刘澈,常海涛. 抗真菌药物的研究进展[J]. Chi Pharm J, 2001,36(4):227.
- [6] Yamaguchi M, Yamaki H, Shinoda T, et al. The mode of antifungal action of (S) 2-amino-4-oxo-5-hydroxy penanoic acid, RI-331 [J]. J Antibiotics, 1990,43(4):411.
- [7] 张红,白东鲁. 抗真菌药物的研究进展[J]. 中国药物化学杂志,1997,7(26):303.
- [8] Brennan B, Leyden JJ. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents [J]. J Am Acad Dermatol, 1997,36(2p11):s3.
- [9] Nussbaumer P, Lertner I, Mraz K. Synthesis and structure-activity relationships of side-chain-substituted analogs of allyl-amine antimycotic terbinafine lacking the central amino function [J]. J Med Chem, 1995,38(10):1831.
- [10] 周有骏,朱驹,张万年. 新的三唑类化合物体外抗真菌活性及构效关系[J]. 第二军医大学学报,1998,19(2):153.
- [11] 张雷,张万年,周有骏. 三氮唑醇苄胺类化合物的合成及其抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报,2000,21(2):149.
- [12] 周有骏,朱驹,马宏达. 新的苄胺类化合物的合成及其体外抗真菌活性[J]. 第二军医大学学报,2000,21(10):924.
- [13] 张华年. 几种咪唑类抗真菌药物的临床应用[J]. 中国医院药学杂志,1991,11(6):283.
- [14] Houg SY, Oh JE, Lee KH. Effect of D-amino acid substitution on the stability, the secondary structure, and the activity of membrane-active peptide [J]. Biochem Pharmacol, 1999,58(11):1775.
- [15] 孟歌,徐丽君. 磺胺取代2-氨基-1,3,4-噻二唑及其过渡金属配合物的合成及抑菌活性[J]. 中国药物化学杂志,1996,22(12):257.
- [16] 蔡杉杉. 中药抗深部真菌实验研究进展[J]. 中医函授通讯,2000,19(4):11.
- [17] 虞瑞尧. 抗真菌药的近况与开发[J]. 中国新药杂志,1999,8(4):229.
- [18] 盛春泉,季海涛. 新型抗真菌药物的研究进展[J]. 国外医学药学分册,2001,28(12):347.

收稿日期:2003-03-11

## · 药物不良反应与相互作用 ·

### 胸腺肽注射液致过敏 1 例

普英杰, 谢怀龙, 谭静, 赖从权(中国人民解放军第533医院, 云南昆明 650224)

中图分类号:R977.6

文献标识码:D

文章编号:1006-0111(2003)04-0228-01

胸腺肽注射液过敏反应临床曾有报道,笔者在门诊治疗过程中遇到1例皮试结果阴性,但肌注后仍引起过敏反应,现报告如下:

#### 1 临床资料

张××,男,25岁,为提高肌体抵抗力,预防上呼吸道感染,于2003年4月23日来我院门诊要求注射胸腺肽。用前按常规做皮内敏感试验(配成25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 溶液,皮内注射0.1mL),皮试结果阴性,按医嘱给予胸腺肽20mg肌注(三九集团昆明白马制药公司,批号20030202)。注射完毕1min后,病人呼吸急促,颜面及嘴唇苍白,自述胸闷、头晕、恶心,继而四肢阵发性抽搐,发生昏厥。查体:BP 7/4.5kPa, P 136次/min, R 30次/min。立即给予吸氧,盐酸肾上腺素1.0mg, im, 10%葡萄糖酸钙10mL, iv, 地塞米松10mg加入5%GS500mL中静

滴。20min后,患者BP 8.5/5.5kPa, P 100次/min, R 24次/min。50min后,患者面色转红润, BP 12/8kPa, P 75次/min, R 18次/min, 生命体征恢复正常。

#### 2 讨论

胸腺肽为健康牛胸膜精制而成的无菌多肽制剂,能使T-淋巴细胞成熟,具有调节和增强人体细胞免疫功能的作用。本报告在用药前曾询问患者,无过敏史,且皮试结果阴性,但用药后仍引起过敏反应,发生休克。建议临床使用此药时应注意:①用药前应详细询问有无药物过敏史,对过敏反应者应慎重用药;②用药中应注意密切观察,用药后应留观,证实确无反应后方可离开;③出现过敏反应及时处理;④注射时一定要在正规医疗单位进行,便于出现过敏反应及时治疗与抢救。

收稿日期:2003-04-29