

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0005-09

抗真菌药研究进展与不良反应

【作者】 梁蓓蓓 王睿

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R978. 5

【文献标识码】 B

近年随着广谱抗生素、免疫抑制剂和糖皮质激素的广泛使用,器官移植术后、肿瘤化疗,特别是艾滋病的广泛传播,机体免疫力降低,真菌感染的发病率大大提高,深部真菌感染已成为免疫功能低下患者发病和死亡最常见的原因。由于真菌感染的发病率逐年增加,抗真菌药物的临床应用也愈来愈广泛。多数抗真菌药的特异性不强,作用于真菌的同时也易对宿主细胞产生毒性作用,不良反应已成为限制抗真菌药在临床应用的重要因素。本文复习有关文献,对真菌感染概况、抗真菌药研究进展、临床应用及不良反应等作一综述。

1 真菌感染概况

深部真菌感染是严重危害人类健康的疾病,常常是医院感染主要的致死原因之一。重要的深部真菌病原菌有:念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌和毛霉菌等。其中念珠菌居深部真菌感染的病原菌之首。在真菌败血症中,念珠菌属感染的比例最高。Walsh^[1]等报道,念珠菌属已成为住院患者血行感染的第三至第四位病原菌。傅清统等^[2]报道血液真菌感染以白色念珠菌为主,比例高达51.9%。曲霉菌属则成为骨髓移植或干细胞移植患者中致死性肺炎的最常见病原菌。隐球菌感染者多为严重免疫缺陷患者,尤其是T细胞功能缺陷者。在HIV感染者中,新型隐球菌所致的脑膜脑炎则已成为艾滋病患者最常见的感染。隐球菌病还可累及肺部,亦较多发生在细胞免疫受损者。曲霉菌病常在原有慢性呼吸系统疾病基础上发生,如肺结核空洞、肺脓疡、肺囊肿、支气管扩张等。长期使用抗生素及免疫抑制剂易于发生,因此常被视为医源性疾病,感染多

为外源性感染。毛霉菌病是一种少见的机会性感染,常与血液系统疾病、糖尿病、肾功能衰竭、实体肿瘤和器官移植有关。毛霉菌感染多发生在鼻或耳部,经口腔唾液流入上颌窦和眼眶,形成肉芽肿;也可经血流入脑,引起脑膜炎。当机体免疫力低下时,可暴发急性致死性毛霉菌病,可侵袭多个脏器,病程短,发展快。20世纪70年代感染该菌的死亡率高达80%~90%。组织胞浆菌感染是HIV流行地区患者最常见的机会性感染,其余各地也均有发生。组织胞浆菌主要经呼吸道侵入,故病变部位多在肺部。球孢子菌病以肺部最为常见,或见于皮肤,症状轻,病程短,常自愈;少数免疫力低下或再吸入大量孢子者,不但肺部症状加重,而且可播散到脑膜、骨骼、皮肤等处,预后不佳,主要引起组织化脓与肉芽肿相互交替的变化。

2 抗真菌药研究进展与应用现状

抗真菌药主要包括抗真菌抗生素、唑类抗真菌药、氟胞嘧啶类、丙烯胺类,此外还有环吡酮胺、阿莫罗芬、卡泊芬净等。抗真菌药的作用机制多是抑制真菌细胞细胞膜麦角固醇合成,从而破坏细菌细胞膜,起到杀灭真菌作用。各类抗真菌药药理特点及临床应用分述如下。

2.1 抗真菌抗生素类^[3,4]

目前临床常用的品种有两性霉素B (Amphotericin B)、制霉菌素 (Nystatin)、灰黄霉素 (Griseofulvin)、克念霉素 (Cannitracin)、美帕曲星 (Mepartricin) 等。

2.1.1 两性霉素B (Amphotericin B) 两性霉素B对多种深部真菌如新型隐球菌、芽生菌、荚膜组织

胞浆菌、球孢子菌、念珠菌、孢子丝菌、毛霉菌、曲霉菌均有强大的抑制作用。口服后胃肠道几乎不吸收,对深部真菌感染须静脉给药。两性霉素B蛋白结合率91%~95%,分布容积4L/kg,对下列组织有较高的结合率:肺、肝、脾>肾,脂类制剂大部分分布在肝和脾。脑脊液浓度低,只有血药浓度的2%~3%, $T_{1/2}$ 24~48h。主要以药物原形经肾脏缓慢排泄,每日约有2%~5%的给药量缓慢由尿中排出,停药数周后,仍可在尿中检出。本品不易透析清除。尽管两性霉素B具有广谱强效抗真菌活性,但其毒性限制了应用,改变制剂成为降低其毒性的重要举措。目前已有3种含脂类的制剂^[5]:①两性霉素B脂质体剂型(AmBisome)是将两性霉素B包被在脂质体内;②两性霉素B的脂类复合物(ABLC),其商品名为Abelet,在两性霉素B间有脂类分子的条带;③两性霉素B的胶体分散体系(ABCD),商品名为Amphocil和Amphotec,是用硫酸胆固醇与等量的两性霉素B混合包裹。3种制剂都降低了两性霉素B的毒性,特别是肾毒性,但与输液有关的毒性反应如发热、寒战、恶心仍可发生,只是发生率要比传统两性霉素B低。常用剂型为注射剂。

2.1.2 灰黄霉素(Griseofulvin) 灰黄霉素主要用于浅表真菌感染的防治,对深部真菌和细菌感染无效,对各种皮肤癣菌如表皮癣菌、小孢子菌、毛发癣菌等都有抑制作用。灰黄霉素口服后吸收不规则^[6],一般仅吸收10%~30%,用微晶片剂或与脂肪丰富食物同服可增加吸收。口服后4h血药浓度达高峰, $T_{1/2}$ 13~14h。本品吸收后广泛分布于全身各组织,其中皮肤、毛发、指甲、肝脏、脂肪及骨骼肌中含量较高。本品经肝微粒体酶代谢,经肾脏排出体外。最常见的药物相互作用是与苯巴比妥、抗凝血药、口服避孕药。常用剂型有片剂和外用霜膏。

2.1.3 制霉菌素(Nystatin) 制霉菌素对深部真菌如念珠菌、新型隐球菌、曲霉菌、荚膜组织胞浆菌等有明显抑制作用。制霉菌素口服后吸收很少,几乎全部从粪便中排出,故口服用药仅适用于肠道

真菌感染,发挥局部作用。制霉菌素局部外用,也不从皮肤、粘膜吸收。常用剂型有片剂、阴道栓、漱口剂和软膏等。

2.2 唑类

唑类分为咪唑类和三唑类两种。咪唑类主要包括克霉唑(Clotrimazole)、咪康唑(Miconazole)、酮康唑(Ketoconazole)等。

近年发展迅速的三唑类已逐渐取代咪唑类,如氟康唑、伊曲康唑目前已成为治疗深部真菌感染首选药。其抗菌活性虽不如两性霉素B,但其抗菌谱广,其特有的三唑结构对人体细胞色素P450亲和力降低而对真菌细胞的细胞色素P450仍保持很强的亲和力,故临床应用较酮康唑等具有更高的安全性。

2.2.1 克霉唑(Clotrimazole) 克霉唑为广谱抗真菌药,对表皮癣菌、毛发癣菌、小孢子菌、念珠菌、新型隐球菌、球孢子菌、曲霉菌、荚膜组织胞浆菌等均有抑制作用。口服吸收较差,连续给药数天后,血药浓度反而下降,这是因为本品是肝微粒体酶的强诱导剂,随着用药时间的延长,药物在肝内的代谢加速,故而血药浓度下降。本品在体内的分布广泛,肝和脂肪中的浓度最高。大部分在肝内灭活,自胆汁排出,少量以原形自尿中排泄。由于口服毒性大,常用剂型有外用霜剂、溶液和阴道栓。

2.2.2 咪康唑(Miconazole) 咪康唑对许多临床致病真菌,如念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌、芽生菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等深部真菌和毛发癣菌等都有较好的抗菌作用。还对葡萄球菌、链球菌和炭疽杆菌等革兰阳性菌有抑菌作用。口服吸收差,口服1g 4h后血药峰浓度仅为1 μ g/mL;单次静滴200mg后,血药浓度可达1.6 μ g/mL。脑脊液中浓度低,为血浆浓度的5%~20%, $T_{1/2}$ 为24h,主要在肝脏代谢灭活。4d后由尿排出给药量的16%~20%(其中1%以原形药排出);6d由粪便排出给药量的45%(其中15%以原形药排出)。常用剂型有胶囊剂、注射剂、软膏剂和阴道栓。

2.2.3 酮康唑(Ketoconazole) 酮康唑为第一个可口服的咪唑类抗真菌药。对许多临床致病真菌,

如念珠菌、曲霉菌、新型隐球菌、芽生菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等深部真菌和毛发癣菌等都有较好的抗菌作用。对某些革兰阳性菌亦有抗菌作用。口服制剂易吸收,服药后1~2h即达最大血药浓度。本品吸收后分布广泛,但脑脊液药物浓度低,在真菌性脑膜炎病人的脑脊液中药物浓度低于血浆浓度1%。约84%的本品与血浆蛋白结合,15%的本品与红细胞结合,仅有1%呈游离态。药物大部分经肝脏转化为无活性代谢物。失活代谢物和原形药物由尿、粪中排出。局部外用不能检出血药浓度。酮康唑具肝损害作用,长期应用可导致内分泌功能失衡。因酮康唑与其他药物的相互作用、在骨髓移植、艾滋病患者中的生物利用度低、不能通过血脑屏障、尿中浓度低等缺点,使其逐渐被氟康唑、伊曲康唑取代。本品抑制CYP450 3A4,能增加环孢素、苯妥英、华法林等经其代谢的药物浓度;利福平、苯妥英降低本品的血药浓度。常用剂型有片(胶囊)剂、混悬液和霜剂。

2.2.4 伊曲康唑 (Itraconazole) 伊曲康唑用于治疗浅表和深部真菌病,抗菌能力较酮康唑更强。主要对皮肤真菌如小孢子菌、毛发癣菌、表皮癣菌、深部真菌念珠菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、芽生菌、孢子丝菌、粗球孢子菌等均有抗菌作用。本品口服部分吸收,一次服本品200mg后5h血浓度为0.3 μ g/mL, $T_{1/2}$ 为20~30h。体内分布广,药物组织浓度高于血浓度数倍。脑脊液中药物浓度低。停药后药物在皮肤、粘膜、组织中保留1~4周。本品血浆蛋白结合率高达99%。在肝脏转化为无活性的代谢物通过胆汁和尿排出体外。3%~18%本品以原形药物自粪便中排出。少量药物在角质层和头发中消除,本品不易被透析除去。当它与其他由细胞色素P450所代谢的药物同时使用时会发生严重的药物相互作用;特别是与特非那定、阿司咪唑、西沙必利同时使用,可发生危及生命的室性心律不齐。本品抑制CYP450 3A4^[7],能增加环孢素、华法林等药物浓度;利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英能降低本品的血药浓度。常用剂型有片剂,已上

市的新剂型有口服混悬液和注射液(以羟丙基 β 环糊精为助溶剂)。

2.2.5 氟康唑 (Fluconazole) 氟康唑对念珠菌、新型隐球菌的抗菌活性最强,对表皮癣菌、芽生菌和荚膜组织胞浆菌也有较强的作用,对曲霉菌的作用较差。氟康唑是水溶性药物,可通过血脑屏障,对真菌性脑膜炎有较好的疗效,主要用于治疗隐球菌病、全身性念珠菌病、粘膜念珠菌病、急性或复发性阴道念珠菌病及免疫功能低下者预防真菌感染。氟康唑与两性霉素B的疗效相当,但毒性远远小于两性霉素B。一项匹配研究比较了用氟康唑200~600mg/d和两性霉素B 0.3~1.2 mg/(kg·d)各治疗45名患血液念珠菌病的癌症患者^[8],两组病人治疗结束后的治愈率分别为73%(氟康唑)和71%(两性霉素B),而两性霉素B组不良反应的发生率明显高于氟康唑组(分别为67%和9%, $P < 0.0001$)。口服吸收快且完全,生物利用度约为90%或更高,成人单一剂量口服本品400mg后,平均血药峰浓度为6.72 μ g/mL。口服后达峰时间为1~2h。本品吸收后体内分布广泛,唾液、痰液、腹腔液、阴道分泌物中药物浓度均可达血液中相同药物浓度,脑脊液中浓度为血药浓度的50%~90%。血浆蛋白结合率低,80%以上本品以原形自尿中排出,约有11%本品代谢排出, $T_{1/2}$ 为25~30h,肾功能受损病人半衰期延长。本品可经透析除去。本品抑制CYP450 3A4,能增加环孢素、苯妥英、华法林、卡马西平等经其代谢的药物浓度;利福平有可能降低本品的血药浓度。常用剂型有片剂和注射剂。

2.2.6 伏立康唑 (Voriconazole)^[9] 伏立康唑由(美国)辉瑞公司开发,2002年8月在美国首次上市。本品为氟康唑的衍生物,为三唑类抗真菌药。FDA批准的第一个适应证为治疗深部曲霉菌病,以及对氟康唑高度耐药的严重深部念珠菌(包括克鲁斯念珠菌)病及由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染。本品口服吸收迅速,血浆达峰时间为1~2h,生物利用度高达96%,食物可影响本品的吸收,因此应在进食后1~2h服用。组织分布广,包

括分布到脑脊液中。本品消除半衰期为 6h, 80% 经肝脏代谢, 主要通过 CYP2C19、CYP3A4、CYP2C9 代谢, 与其他药物的相互作用较多。代谢产物经尿液排泄, 尿中原形药物低于 5%。常用剂型为口服和注射剂。

2.3 氟胞嘧啶 (Flucytosine)

氟胞嘧啶主要用于治疗念珠菌和新型隐球菌病, 其疗效较两性霉素 B 稍差, 但两药合用时, 疗效增加。口服吸收快且完全, 吸收后分布于肝、肾、心、肺等组织和关节腔、腹腔及体液中, 并可进入脑脊液, 脑脊液中药物浓度可达血药浓度 100%。本品仅有 2%~4% 与蛋白结合, $T_{1/2}$ 为 2.5~6h, 肾功能不全者半衰期可明显延长。约有 90% 的药物以原形由肾小球滤过, 从尿中排出。本品可经血或腹膜透析排出体外。使用前, 必须对病人的电解质 (氟胞嘧啶可致低血钾)、血象和肾功能进行检查。在治疗过程中要密切监测上述项目。常用剂型有片剂和注射剂。

2.4 丙烯胺类 (Allyamine)

2.4.1 萘替芬 (Naftifine) 萘替芬是皮肤真菌的强抑制剂, 对毛发癣菌、小孢子菌、表皮癣菌等抑制作用最强; 对曲霉菌、孢子丝菌、念珠菌等有中度抑制活性。本品对真菌的治愈率通常超过 80% 以上。常用剂型有乳膏和凝胶。

2.4.2 特比萘芬 (Terbinafine) 特比萘芬抗菌谱广, 对表皮癣菌、荚膜组织胞浆菌有杀菌作用, 对念珠菌有抑菌作用。口服后主要分布于皮肤角质层并可长期留存, 用于体癣、股癣、手足癣及甲癣病。人体细胞对特比萘芬的敏感性为真菌的万分之一, 但因其于肝中代谢, 故肝、肾功能不全者应用时应减量。本品口服吸收良好。口服单剂量本品 250mg, 2h 内平均血药峰浓度达 $0.97\mu\text{g/mL}$, 10~14d 达稳态浓度。本品分布容积大, 优先分布达皮肤、毛发、皮脂、汗液等, 易扩散到甲角质层、分泌到乳汁。蛋白结合率高, 在肝脏代谢成无活性的代谢物, 随尿液排出体外。一般不与其他药物发生相互作用^[7], 适于与其他药物联用。 $T_{1/2}$ 为 17h, 严重肝、

肾疾病患者半衰期可发生改变。常用剂型有片剂和霜剂。

2.5 其他

2.5.1 环吡酮胺 (Ciclopirox olamine) 环吡酮胺具有广谱抗真菌活性, 对表皮癣菌、毛发癣菌、念珠菌、新型隐球菌、芽生菌和荚膜组织胞浆菌等有良好的抗菌活性。本品渗透力较强, 局部应用后可透入皮肤、毛囊、角质层和指甲, 低于 1.5% 的药物被吸收进入全身循环, $T_{1/2}$ 为 1.7h, 故不会发生全身蓄积。常用剂型有乳膏、溶液和阴道栓。

2.5.2 阿莫罗芬 (Amorolfine) 阿莫罗芬为吗啉类衍生物, 是一种效力较强的广谱抗真菌外用药, 只限于局部应用治疗浅表真菌感染, 对本品很敏感的致病真菌有表皮癣菌、念珠菌、芽生菌、荚膜组织胞浆菌、孢子丝菌等。常用剂型有霜剂、溶液剂和阴道栓。

2.5.3 Caspofungin^[10,11] Merck 公司开发的 Caspofungin (CancidasR) 是第一个由 FDA 批准应用的棘白菌素类 (echinocandin) 抗真菌药。Caspofungin 抑制细胞壁 $\beta-1, 3-D$ -葡聚糖的合成, 作用于真菌细胞的靶位, 但在哺乳动物细胞中没有此靶位, 因此特异性强。它对念珠菌和曲霉菌有较强的活性, 对新型隐球菌没有明显的活性。临床试验证明其可用于治疗口咽部、食管的深部念珠菌病和曲霉菌病。由于深部真菌感染的发病率和死亡率高, Caspofungin 特有的作用机制使其在治疗深部真菌联合用药时发挥重要作用。Caspofungin^[12] 在胃肠道很少被吸收, 因此没有开发口服制剂。在脑脊液中浓度低, 蛋白结合率为 97%, 血浆消除半衰期为 9~11h, 在肝脏代谢为无活性的产物。环孢霉素能增加 Caspofungin 的生物利用度, 利福平能减少 Caspofungin 的生物利用度^[13]。主要剂型为注射剂。

3 抗真菌药物不良反应

目前, 临床应用的抗真菌药物作用于真菌细胞膜, 真菌属于真核细胞, 抗真菌药作用于真菌的同时也易对宿主细胞产生毒性作用; 此外, 临床治疗用药时往往剂量较大、疗程较长。因此抗真菌药的

不良反应较多,毒性较大。掌握各类抗真菌药的抗菌谱和不良反应,正确选择抗真菌药物成为临床医生所面临的一个重要问题。下面将对各类抗真菌药的不良反应作一归纳。

3.1 抗真菌抗生素类^[14]

3.1.1 泌尿系统 ①两性霉素 B:最常见的不良反应为泌尿系统的不良反应,表现为尿中有红细胞、白细胞、蛋白和管型,血尿素氮和肌酐值升高,肌酐清除率降低;也可引起肾小管性酸中毒、肾钙质沉着、大量排出钾离子而致低血钾、肾原形尿崩症。②灰黄霉素:出现蛋白尿、管型尿及非特异性沉淀异常,未见肾损害。

3.1.2 消化系统 ①两性霉素 B:恶心、呕吐、腹泻及偶见胃肠道出血;肝中毒较少见,但所致肝细胞坏死、急性肝功能衰竭也有报道。②灰黄霉素:可出现黑舌苔、舌痛、口角炎及味觉障碍;常见上腹部不适、恶心、腹泻及食欲不振等;肝损害引起丙酮酸氨基转移酶升高,长期可引起肝癌。③制霉菌素:口服后有恶心、呕吐、腹泻等消化道反应。

3.1.3 神经系统 ①两性霉素 B:静滴过程中或静滴后,可发生寒战、高热、头痛、恶心、呕吐、血压下降、眩晕等;暂时性的听力损害或耳鸣、视力模糊或复视。鞘内注射可引起头痛、发热、蛛网膜炎、颈项强直、下肢疼痛、尿滞留等,严重时可导致下肢瘫痪,周围神经病及惊厥等。②灰黄霉素:思睡、头晕、疲劳、精神错乱、抑郁、易受激惹、失眠;还可出现周围神经炎、味觉失常、耳鸣、视力障碍。

3.1.4 内分泌及生殖系统 ①两性霉素 B:可引起酮体生成及类固醇的分泌减少。②灰黄霉素:对小儿有雌激素样作用,影响生殖系统及乳腺发育;男性精子生成障碍、男子乳房女性化等。

3.1.5 血液系统 ①两性霉素 B:可引起贫血,红细胞生成减少,对骨髓的轻度抑制作用是可逆的。偶可发生血小板减少,罕见白细胞减少。②灰黄霉素:偶见白细胞减少、中性白细胞减少、嗜酸性细胞减少及单核细胞增多。

3.1.6 皮肤 ①两性霉素 B:偶可引起皮疹和瘙痒。②灰黄霉素:可见皮肤瘙痒、皮疹、荨麻疹、剥脱性皮炎、黄色素瘤、麻疹样疹、猩红热样疹,偶有血管神经性水肿。罕见多型性红斑、疱疹、固定性药疹及脉管炎,甚至擦烂性皮肤念珠菌病。③制霉菌素:皮肤粘膜局部应用时刺激性不大,个别入阴道用药后白带增多。

3.1.7 循环系统 两性霉素 B:如静滴速度过快,可出现心律失常及血压急剧上升或下降,还可出现血栓,形成血栓性静脉炎,甚至引起心室颤动或心脏骤停、心律紊乱等。

3.1.8 其他 ①两性霉素 B:静滴部位可引起血栓性静脉炎。②灰黄霉素:可诱发卟啉病、红斑狼疮。

3.2 唑类

3.2.1 消化系统 消化系统不良反应是唑类最常见的不良反应,特别是肝功能的损害。转氨酶轻度升高是三唑类共有的不良反应,但一般均会在停药后自动恢复正常。①咪康唑:口服与注射均可发生恶心、呕吐、腹泻和食欲减退等,偶见暂时性血清转氨酶轻度升高。②酮康唑:恶心、呕吐、厌食、上腹或腹部不适、腹痛、便秘、腹胀、腹泻及胃肠道出血。长期使用后易发生血清转氨酶可逆性升高。偶有严重肝毒性反应,一般停药后可恢复正常。但也有致死的肝坏死病例报道。儿童中亦有肝炎样病例发生。③氟康唑:有轻微的消化道刺激症状,包括恶心(3.7%)、呕吐(1.7%)、腹痛(1.7%)及腹泻(1.55%),大剂量时上述症状加重,但随着治疗的继续,可以减轻或消失。氟康唑可引起肝功异常,亦可导致多种肝损害,通常为无症状或可逆性肝坏死。在艾滋病病人中,由于感染、肿瘤浸润及服用其他药物,肝损害尤为常见,严重者可发生黄疸和致死性肝坏死。④伊曲康唑:胃肠道刺激症状是伊曲康唑最常见的不良反应,剂量愈大反应愈明显,可有恶心(10%)、呕吐(5.1%)、腹泻(3.3%)、腹痛(17%)、厌食、口干及便秘,但随着治疗的继续可以减轻或消失。用伊曲康唑治疗期间(特别是使用较大剂量时),可出现转氨酶、碱

性磷酸酶及血清胆红素水平的增高,大部分患者在停药后可恢复正常。肝脏不良反应有剂量依赖关系,但也可发生特发性肝损害。FDA已收到24例与伊曲康唑相关的肝衰竭报道,其中11例死亡。综合国内文献报道^[15]的2594例应用伊曲康唑间歇冲击治疗甲真菌感染,出现不良反应170例(6.6%),其中转氨酶升高22例,但均在停药后消退。⑤伏立康唑^[16]:可致腹痛、恶心、呕吐、腹泻和转氨酶升高的发生率大于10%,偶可发生暴发性肝衰竭。

3.2.2 血液系统 ①咪康唑:偶可发生正常红细胞性贫血、白细胞减少和血小板减少等。②酮康唑:轻度白细胞减少、血小板减少或增多,大剂量时,由于血清睾丸素和肾上腺皮质激素降低而导致低钠,短时的血胆固醇及甘油三酯降低。③氟康唑:无论是免疫抑制的病人(艾滋病和器官移植术后),还是在用低剂量(100mg/d)治疗的健康人,均可出现可逆性血小板减少,多于用药后2周至几个月出现,停药1周后恢复正常。氟康唑亦可引起粒细胞缺乏、白细胞减少及嗜酸细胞增高。④伊曲康唑:0.5%的病人可出现血小板减少。

3.2.3 神经系统 ①咪康唑:鞘内注射可发生蛛网膜炎,偶见感觉过敏、欣快及头晕目眩等,罕见中毒性精神病。②酮康唑:头痛、眩晕、嗜睡、失眠、噩梦、感觉异常、混乱、神经过敏、软弱无力等。③氟康唑:头痛(1.9%),头昏少见,有报道发生伴有偏瘫的过敏反应。在1例艾滋病病人中单剂量氟康唑治疗2h后出现癫痫大发作。④伊曲康唑:头痛(3.8%)、头昏(1.7%)最常见,其次为疲劳、嗜睡,偶见幻觉和眩晕。⑤伏立康唑:约30%的患者在用药后30min内发生可逆性、与剂量有关的视觉障碍^[15],包括亮度增加、模糊、色觉异常和畏光,但仅限于30min内。视觉障碍的发生率远高于使用两性霉素B的病人($p < 0.001$)。健康受试者应用本品28d后可出现视网膜异常,并可持续整个用药期间。头痛的发生率大于10%,偶可发生幻觉。

3.2.4 内分泌及生殖系统 ①酮康唑:男子可有

性欲消失、阳痿、精子减少、男性乳房女性化,与抑制睾丸素及促肾上腺素皮质激素的合成有关。女性有乳房疼痛、子宫出血。②氟康唑:对类固醇的合成影响甚微,对睾丸酮和皮质醇的合成无影响。有报道用氟康唑200mg/d,3周后发生急性肾上腺功能不全。白细胞缺乏的白血病患者,用小剂量氟康唑(50mg/d)治疗几天或几周内可引起低血钾,减量或停用可使血钾水平恢复。③伊曲康唑:大剂量(600mg/d)可引起可逆性肾上腺功能不全及严重的低血钾。

3.2.5 皮肤 ①咪康唑:少数患者发生皮肤瘙痒、皮疹。②酮康唑:皮疹、红斑、荨麻疹、瘙痒、血管神经性水肿。③氟康唑^[14]:较轻微,有皮疹和瘙痒。偶可出现多型性红斑(包括Stevens-Johnson综合征)及中毒性表皮坏死松懈症等严重皮肤反应,还可出现剥脱性皮炎、固定性药疹、血小板减少性紫癜。在使用大剂量(400mg/d)治疗期间,出现可逆性毛发脱落,除头皮受累(斑秃)外,其他部位亦可出现,但脱发的机制不清。④伊曲康唑:皮肤损害出现率为4.0%~8.6%,尤其在接受免疫抑制剂治疗的病人中,最常见的不良反应是发疹。亦有报道出现急性泛发性发疹性脓疱病、光敏反应和荨麻疹。⑤伏立康唑:外周水肿、皮疹发生率大于10%。

3.2.6 妊娠及哺乳 ①酮康唑:动物实验有致畸报道。②氟康唑:动物实验中大剂量的氟康唑有致畸作用。妊娠期服用大量氟康唑的母亲分娩出的婴儿可出现多种先天异常。氟康唑不从母乳中排泄,故哺乳期使用是安全的。在小部分儿童中进行临床试验,未发现不良反应。③伊曲康唑:动物实验表明伊曲康唑有胚胎毒性及致畸作用,故妊娠期禁用。该药从母乳中排泄,是否使用应权衡利弊。另外,在小部分儿童中进行临床试验,未发现不良反应。

3.2.7 超敏反应 ①酮康唑:偶有休克。②氟康唑:有个例报道。③伊曲康唑:可引起超敏反应。④伏立康唑:偶可发生过敏反应及表现为发热和低

血压的类过敏反应。

3.2.8 循环系统 伊曲康唑：0.4%~3.5%的病人出现可逆性四肢水肿。大剂量的伊曲康唑（600mg/d）可引起轻度的高血压。有报道发生 Coon's 综合征（低血钾、水肿和高血压）及低血钾引起室颤。值得注意的是，FDA 药物不良反应报告系统^[18]从伊曲康唑 1992 年 9 月上市至 2001 年 4 月共收到 58 例引起充血性心力衰竭的报告，实验研究也表明该药可能具有潜在的抑制心肌收缩力的作用，因此警告对于有心功能障碍的患者，如充血性心力衰竭或有类似病史者，均不可应用伊曲康唑治疗真菌感染。此外，伊曲康唑不宜与钙通道阻滞剂、红霉素以及某些抗心律失常药合用。

3.2.9 其他 酮康唑：肌肉及关节痛、发冷、发热、畏光、耳鸣、出汗、甲状腺功能减退（体重增加、呆滞疲乏、肌痉挛）、急性肾上腺素血症、肾功能减退。

3.3 氟胞嘧啶

3.3.1 消化系统 口服可引起消化道反应如恶心、呕吐、腹胀、腹泻、腹痛、肠炎、肠穿孔（少见）、口腔炎等。肝毒性表现为一过性转氨酶升高，碱性磷酸酶升高，胆红素升高，少见肝肿大，偶有肝坏死。

3.3.2 血液系统 白细胞、血小板减少，偶可发生全血细胞减少、骨髓抑制和再生障碍性贫血。与两性霉素 B 合用时多见。

3.3.3 神经系统 偶可发生暂时性神经精神异常，表现为精神错乱、幻觉、定向力障碍、头痛、头晕、视力减退、听力下降等。

3.3.4 皮肤 皮疹、瘙痒、风疹、光敏性。

3.3.5 妊娠及哺乳 动物实验证明可致畸形。

3.3.6 循环系统 心肌毒性，心室功能障碍。

3.3.7 泌尿系统 氮质血症、肌氨酸酐和尿素氮升高，结晶尿、肾衰。

3.3.8 其他 疲乏、低血糖、低血钾、虚弱、过敏反应。

3.4 丙烯胺类

奈替芬耐受性好，未见全身不良反应报道。少数病人可发生局部刺激性，但罕见，应停药；也有报道可引起接触性皮炎。以下是特比奈芬对机体各系统的不良反应。

3.4.1 消化系统 胃肠道刺激症状最常见且较轻微，包括恶心、呕吐、腹泻、腹痛、厌食、便秘和食欲减退。3.0%~3.7%的病人有一过性肝功异常，也可发生胆汁淤积性肝炎或肝细胞性肝炎，部分病人停药几个月后可完全恢复正常，而另一些病人转氨酶的升高要持续 3 个月。特比奈芬导致肝损害的机理尚不清楚，推测很可能是特发性而非肝毒性作用。国外关于特比奈芬、伊曲康唑引起肝损害的报道较多，主要表现为胆汁淤积和肝功能恢复正常的时间较长。FDA 已收到 16 例可能与特比奈芬相关的肝衰竭报告，其中 11 例死亡，2 例需肝移植。国内报道^[19]1 例 57 岁男性口服特比奈芬 0.125g/d，2 月后转氨酶 AST 26IU/L、ALT 19IU/L 分别升高至 41IU/L 和 44IU/L，停药 1 月后才恢复正常。特比奈芬的肝损害机制可能与其 N-去烷基化代谢产物 TBF-A 与 1 分子的还原型谷胱甘肽结合后导致的毒性有关。

3.4.2 神经系统 常见轻微头痛。在治疗早期 5% 以上的病人有头昏、眩晕等不适症状，继续服药后可缓解。

3.4.3 血液系统 有一过性淋巴细胞减少，血小板减少及白细胞减少。

3.4.4 内分泌及生殖系统 有个例报道特比奈芬可引起一过性肾损害，但机理不清。另有报道在用药 1 周后出现勃起障碍，停药后恢复。

3.4.5 妊娠及哺乳 虽然动物实验证实特比奈芬对胚胎无影响，但目前尚无确切的用于妊娠妇女的临床试验，故妊娠期不主张使用该药。特比奈芬可从乳汁中排泄，因此哺乳期妇女不宜使用。

3.4.6 味觉改变 特比奈芬治疗几周后，一些病人可出现一过性部分或完全味觉丧失，常在停药后缓慢恢复。Ottervanger 等报道在味觉丧失的同时有舌颜色异常，可呈绿色、蓝色或橘红色。

3.4.7 眼部改变 特比奈芬可引起可逆性眼晶体和视网膜改变。动物实验中使用大剂量治疗6个月后,猴子的视网膜上出现白斑。有个例报道在特比奈芬治疗3周后,出现无视力改变的绿视,伴有荨麻疹和瘙痒,但所有的症状均在停药1周后缓解。

3.5 其他

阿莫罗芬毒性很低,不良反应轻微,仅见一过性局部瘙痒、不适等反应。

环吡酮胺迄今所见报告不良反应很少,且一般均很轻微。常见有用药局部瘙痒和烧灼感。过敏反应很少见到。

Caspofungin 的毒性低,较安全。临床试验中最常见的不良反应为发热、血栓性静脉炎、头痛、转氨酶升高。长期使用或大剂量应用时的安全性仍有待进一步考察。

正因为抗真菌药有上述多系统的不良反应,一方面促进了新抗真菌药的研制和开发。在原来抗真菌药物化学结构的基础上加减基团以获得更好药效,如伏立康唑和 Ravuconazole^[20] (BMS-207147, Formerly ER30346) 就是从氟康唑衍生而来,Posaconazole (Sch 56592) 是伊曲康唑羟基化类似物;针对新的作用靶点的药物研制也有一些进展,如 Caspofungin 抑制真菌细胞壁 $\beta-1, 3-D$ -葡聚糖的合成而具杀菌作用,尼可霉素^[21] 抑制真菌细胞壁上的甲壳质合成酶而起杀菌作用;以 Sordarins^[22] 为代表的一类新的抗真菌药,其作用是抑制真菌的蛋白延长循环,而对哺乳动物的蛋白合成没有影响。另一方面合理利用现有的药物,如联合用药,联合用药降低了单药的剂量,降低毒性。其基础是利用两药对真菌细胞具有不同的作用机理,从而使联合用药发挥协同作用;改变现有药物的剂型以提高药物的疗效或降低其不良反应,如已经上市的两性霉素 B 的脂类制剂,降低了其毒性,正在进行临床试验的制霉菌素脂质体^[23],不仅毒性降低,而且对深部真菌有较强的疗效。目前更重要的是在掌握各类药物的抗真菌谱和不良反应的基础上做到正确选药,同时加强临床疗效的评价和不良反应的监测,避免发生

严重的不良反应。

【参考文献】

- [1] Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. *Transplant Infect Dis*, 1999, 1 (4): 247
- [2] 傅清统, 黄和玉. 血液真菌感染与血清中细胞因子 NO 关系的探讨. *中华医院感染学杂志*, 2000, 10 (6): 438
- [3] 黄恩, 罗艳梅, 刘晓岚. 临床常用抗真菌药现状与对策. *中国药房*, 2002, 13 (10): 628
- [4] 陈新谦. *新编药理学*. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 112
- [5] Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. *Drugs*, 1997, 53 (4): 539
- [6] Develoux M. [Griseofulvin]. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128 (12): 1317
- [7] Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol*, 1999, 141 (Suppl 56): 26
- [8] Anaissie, E. J., S. E. Vartivarian, D. Abi-Said, O. Uzun, H. Pinczowski, D. P. Kontoyiannis, P. Khoury, K. Papadakis, A. Gardner, I. I. Raad, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am. J. Med*, 1996, 101: 170
- [9] 刘萍, 边强. 抗真菌药伏立康唑. *中国医院用药评价与分析*, 2002, 2 (6): 365
- [10] Johnson MD, Perfect JR. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4 (5): 807
- [11] Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19 (4): 263
- [12] Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: an echinocandin antifungal agent. *Clin Ther*, 2002, 24 (3): 351
- [13] [No authors listed]. Caspofungin: new preparation. A last resort in invasive aspergillosis. *Prescrire Int*, 2002, 11 (61): 142
- [14] 肖毅, 赵玉铭, 白兆震. 新一代口服抗真菌药的不良反应. *辽宁医学杂志*, 1999, 13 (1): 41
- [15] 陈志强, 徐文严, 陈祥生等. 伊曲康唑在我国的应用: 5 年临床经验回顾. *中华皮肤科杂志*, 1999, 32 (5): 330
- [16] Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther*. 2003, 25 (5): 1321
- [17] Muijsers RB, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole: in the treatment

文章编号: 1672-3384 (2004) -02-0013-03

抗深部真菌药的进展

【作者】 盛瑞媛

中国医学科学院 中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R978. 5

【文献标识码】 B

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的大量应用以及肿瘤化疗、器官移植和艾滋病(AIDS)的出现,免疫抑制人群不断增多,真菌感染的发病率呈上升趋势,特别是深部真菌感染日益引起人们关注,抗深部真菌药的研究是目前抗微生物药的研究热点之一。现有抗真菌药主要有以下几类:①多烯类,如两性霉素B,制霉菌素等;②吡咯类(唑类),如氟康唑、伊曲康唑等;③丙烯类,如特比萘芬(Terbinafine)、萘替芬等;④杂类,如核酸抑制剂5-氟胞嘧啶和细胞壁合成抑制剂棘球白菌素类(Echinocandin)等。目前,两性霉素B仍是治疗深部真菌感染的首选药物,但因其明显的肾毒性和输注相关性毒性,限制了它的临床使用。氟康唑(Floconazole)口服吸收良好,但抗真菌谱相对较窄,频繁应用可导致耐药菌的出现。伊曲康唑(Itriconazole)的抗真菌谱较广,但有胃肠道疾患者对本品吸收差。据报道,吡咯类药物之间存在交叉耐药。本文对近年不断面世的新型抗深部真菌药作简要综述。

1 新型两性霉素B脂质体制剂

新型两性霉素B脂质体制剂为广谱杀真菌剂,其抗真菌作用机制同两性霉素B,能选择性地与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合,致使真菌细胞膜通透性增加,细胞内重要成分外漏,破坏细胞膜内的质子梯度而致细胞死亡。新型两性霉素B脂质体增加了药物对真菌细胞膜麦角甾醇的亲合力,并降低对哺乳动物细胞膜胆固醇的亲合力,从而提高了抗真菌活力,且对宿主器官的损伤大大降低(即毒性降低)。现国外有3种新剂型脂质体两性霉素B供临床应用,即两性霉素B胶质分散体(Amphotericin B colloidal dispersion, ABLD)、两性霉素B脂质体复合物(Amphotericin B lipid complex, ABLC)和两性霉素B脂质单体(liposomal amphotericin B, AmBisome),后者是真正的脂质体制剂。目前美国FDA已批准两性霉素B脂质体用于用两性霉素B治疗后复发和不能耐受两性霉素B的侵袭性真菌感染患者的替代治疗。如深部真菌感染伴肾功能损害者(血清肌酐 $\geq 2.5\text{mg/dL}$)、难治性侵袭性真菌感染(如重症侵袭性曲霉菌病、隐球菌性脑膜炎、播散性念珠菌病等)。每日推荐剂量为 $3\sim 5\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,治

of invasive aspergillosis. *Drugs*, 2002; 62 (18): 2655

120

[18] 屈靖, 屈建. FDA对伊曲康唑和特比萘芬的安全性提出警告. *中国新药杂志*, 2002, 11 (4): 314[21] Hector FR. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev*, 1993, 6 (1): 1[19] 沈碧秋, 骆军. 特比萘芬不良反应1例. *药物流行病学杂志*, 1996, 5 (4): 199[22] Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003, 11 (6): 272[20] Christine C. Chiou, Andreas H. Groll, Thomas J. Walsh. New Drugs and Novel Targets for Treatment of Invasive Fungal Infections in Patients with Cancer. *The Oncologist*, 2000, 5 (2):[23] Agatha W. K. Ng, Kishor M. Wasan. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharmacol Sci*, 2003, 6 (1): 67