

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(Itraconazole)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
- [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
- [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):

- [21] Hector FR. Compounds active against cell walls of medically important fungi. *Clin Microbiol Rev*, 1993, 6 (1): 1
- [22] Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003, 11 (6): 272
- [23] Agatha W. K. Ng, Kishor M. Wasan. Development of liposomal polyene antibiotics: an historical perspective. *J Pharm Pharmacol Sci*, 2003, 6 (1): 67

疗总量尚在摸索中。

2 新型吡咯类抗真菌药

此类药物的抗菌作用靶位为真菌细胞膜,抑制真菌细胞色素 P450 酶系统依赖的麦角甾醇合成酶——14- α -去甲基酶,使真菌细胞膜的脂类合成障碍,从而抑制真菌生长。

伏立康唑(Voriconazole)是新型三唑类广谱抗真菌药,已被美国 FDA 批准上市。伏立康唑对真菌细胞色素 P450 酶系统的选择性较对哺乳动物肝脏中该酶系的作用为强,其体内、外抗菌活性较现有三唑类抗菌药强而副作用小。已证实,本品在体外对白色念珠菌、非白色念珠菌、曲霉菌、隐球菌、组织胞浆菌、皮炎芽生菌和波伊德霉样真菌均有抗菌作用。伏立康唑抑制某些酵母菌和丝状真菌的 14- α -羊毛甾醇去甲基酶和 24-次甲基二氢羊毛甾醇去甲基作用,从而可解释它增强抗霉样菌抗菌活性的原因。体外试验表明,本品对耐氟康唑的念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌等也具抗菌活性。本品对念珠菌和隐球菌为抑菌剂,而对曲霉菌为杀菌剂,适用于治疗免疫抑制患者的侵袭性曲霉菌感染、念珠菌感染和隐球菌病。本品有口服和静脉注射两种剂型。口服给药后吸收迅速,达峰时间为 1~2h,生物利用度 96%,食物可影响药物吸收,因此建议在进食后 1~2h 服药。本品广泛分布于全身组织和体液中,血浆蛋白结合率 65%,脑脊液中药物浓度几与血浆相同。药物通过肝细胞色素 P450 酶系统代谢,代谢产物主要经肾排泄, $T_{1/2}$ 6h。口服剂量为 200mg, bid; 静脉给药剂量为 3~6mg/kg, q12h。本品不良反应少,主要不良反应有肝酶升高、皮疹和短暂的剂量相关性视觉障碍(视力模糊和光亮感增强)。初步数据表明,本品可与经细胞色素 P450 代谢的药物发生作用,如本品可使环孢素、他克莫司和强的松血药浓度升高,而苯妥英钠、利福平可使本品血药浓度下降。本品与特非那定、西沙必利、阿司咪唑、唑诺酮类药物有相互作用,但与蛋白酶抑制剂茚地那韦(Indinavir)未见药物相互作用。

其他几种广谱、强效新型吡咯类抗真菌药物包括 Posaconazole (SCH56592) 和 Ravuconazole (BMS-207147),正在评估中。伊曲康唑静脉制剂已上市,国外作为侵袭性曲霉菌病的二线用药、组织胞浆菌病和皮炎芽生菌病的一线用药。伊曲康唑经细胞色素 P450 酶代谢,应注意药物相互作用。

新型吡咯类的抗真菌作用较氟康唑明显增强,但吡咯类之间有可能发生交叉耐药。Pfaller 等对 1300 株念珠菌的血液分离株进行调查发现,其中 53 株对氟康唑和伊曲康唑均耐药。伏立康唑或 Posaconazole 抑制耐药白色念珠菌或光滑念珠菌分离株 MIC₉₀ 至少是敏感菌株的 4 倍以上,但仍有较好抗菌活性。随着氟康唑耐药性的增加,吡咯类之间的交叉耐药值得注意。

3 β -D-葡聚糖合成酶抑制剂

醋酸卡泊芬净(Caspofungin Aceate, MK-991; Cancidas)是已上市的第一个 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶抑制剂,是由 Glarea Lozoyensis 发酵产物合成的半合成脂肽类抗真菌药。本品属棘球白素(echinocadin)B(天然脂肽类药物)的衍生物,其作用靶位为真菌细胞的细胞壁,通过非竞争性抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖(真菌细胞壁的主要成分,人体细胞中缺乏该成分)的合成而抑制真菌细胞壁合成,导致真菌细胞溶解。本品为杀菌剂,具有选择性高、毒性低等优点。体外试验显示,本品对氟康唑耐药的念珠菌属(如克柔念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌)、曲霉菌(烟曲霉菌、黄曲霉菌、土曲霉菌、对两性霉素 B 耐药的黑曲霉菌)均具杀菌作用。本品仅有静脉制剂(水溶性,肠道吸收差),适用于治疗难治性或不能耐受其他抗真菌药的侵袭性曲霉菌病,目前尚批准用于治疗侵袭性念珠菌病(包括念珠菌血症)和肾功能不全的念珠菌病。鼠动物模型显示,本品 1mg/kg 剂量可抑制免疫抑制鼠中卡氏肺孢子虫感染,气雾给药也有效,可治疗 AIDS 并发卡氏肺孢子虫肺炎。本品推荐剂量为首剂 70mg,负荷剂量缓慢静脉滴注(1h),随后每天给予 50 mg 维持剂量,疗程随病情而定。老年人

和肾功能不全者无需调整剂量。本品安全性良好,但可引起血清转氨酶中度增高,尤其是同时服用环孢素者,对肝功能中度受损者应减少本品剂量,维持剂量应调整为 35mg/d。本品与细胞色素 P450 系统无相互作用,与麦考酚酸盐、两性霉素 B 和伊曲康唑等药物无相互作用,但与环孢素合用会出现一过性肝酶升高。大多数卡泊芬净的不良反应不多。据报道,本品最常见的临床不良反应有发热(3%~26%),静脉炎(血栓性静脉炎)(11%~16%)和头痛(6%~11%)。

4 抗真菌药的联合应用

鉴于真菌耐药发生率有增高趋势,两种以上抗真菌药的联合应用也是抗真菌治疗的发展方向。不同种类的抗真菌药有不同作用机制和作用部位,联合应用可能有协同或相加作用,并可防止或减少耐药产生。有学者在兔白色念珠菌感染模型中发现两性霉素 B 与氟康唑联合应用有拮抗作用,但体外药敏试验和小鼠隐球菌病动物实验发现,上述两药合用对隐球菌呈相加作用;临床上两药合用治疗隐球菌脑膜炎患者也未发现不良反应。体外试验和临床实践证实,两性霉素 B 与 5-氟胞嘧啶联合治疗新型隐球菌病有协同作用,联合用药还可减少两性霉素

B 的剂量而降低毒副反应。

抗真菌药的联合应用近年来有较大进展,但对药敏试验结果与临床疗效的相关性目前尚无满意的结论。评估抗真菌药物的疗效通常涉及确定该药对各种真菌的最小抑菌浓度(MIC)。虽然美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)已发布了有关检测药物对酵母菌抗菌活性的试验方案,但对霉样菌抗真菌活性的试验方案仍在评估中。确定抗真菌药尤其是吡咯类的有效临床终点也有一定问题。因为吡咯类是抑菌剂,它们产生延迟终点现象,即该情况下无药物浓度也产生真菌完全抑制。抗真菌药的 MIC 常指 MIC₈₀,即指与不加药的对照组比较,能使 80% 真菌生长受抑制的药物浓度而言。有些学者还建议采用电子显微镜来观察真菌形态学的变化,以此作为 MIC₈₀更为准确的测定方法。使真菌形态学发生明显改变的最小药物浓度即最小有效浓度(MEC)。有研究表明,MEC 与 MIC 比较,前者与药物体内抗菌活性的关系更为重要,从而解释了有些抗真菌药物的体外 MIC 值较高而仍能取得明显的临床疗效的原因所在。

(参考文献从略)

· 加油站 ·

关于举办“抗真菌药物与真菌感染诊治研究”学习班通知

由于抗生素和激素的大量应用,真菌感染成为临床常见的疾病,迄今治疗真菌尤其是深部真菌感染的疾病尚无理想的药物。为加强抗真菌药物的研究与应用,北京药学会拟定于 2004 年 5 月举办“抗真菌药物与真菌感染诊治研究”学习班,聘请国内外从事抗生素药物研究、开发的专家以及从事临床研发与应用的著名医生对会议主题做综述报告。学习班旨在对国内外现有的抗真菌药物与真菌感染(包括深部真菌感染)的诊断、治疗及临床应用进行研讨,以促进学

术交流,推动抗真菌药物研究与应用水平的提高。学习班为全国继续教育认可项目,授予 8 学分,全脱产面授,欢迎广大医药工作者参加。

学习时间:2004 年 5 月,时间 3 天

联系人:张燕荣 连亚峰

联系电话:65857218、65857217(传真)

截止时间:2004 年 3 月 30 日