

抗真菌药研究进展

温 海

第二军医大学长征医院皮肤科

前言

❖ 真菌病有逐渐增加的趋势

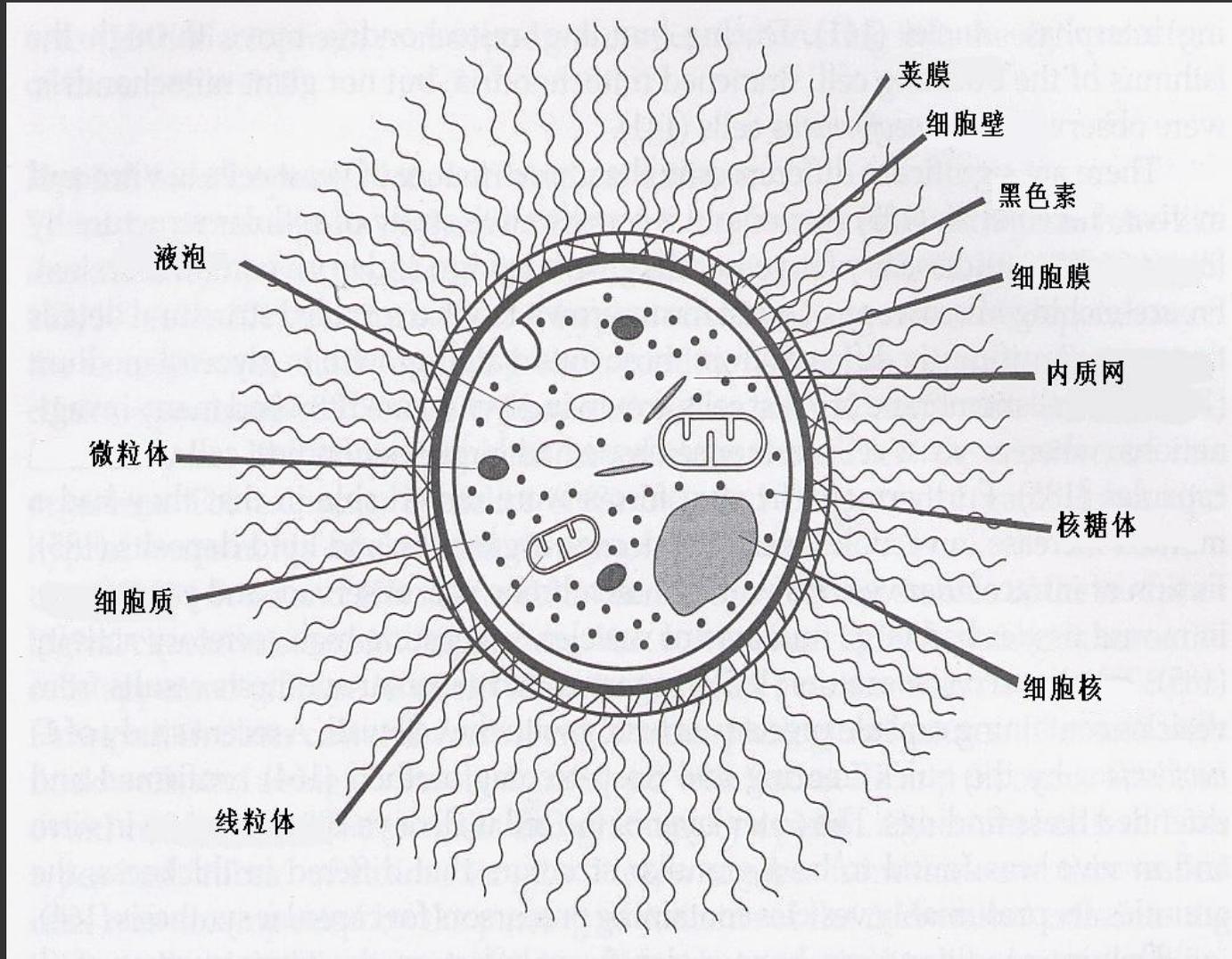
❖ 浅部真菌病，在我国属于常见病

❖ 近30年，深部真菌病增加3~5倍

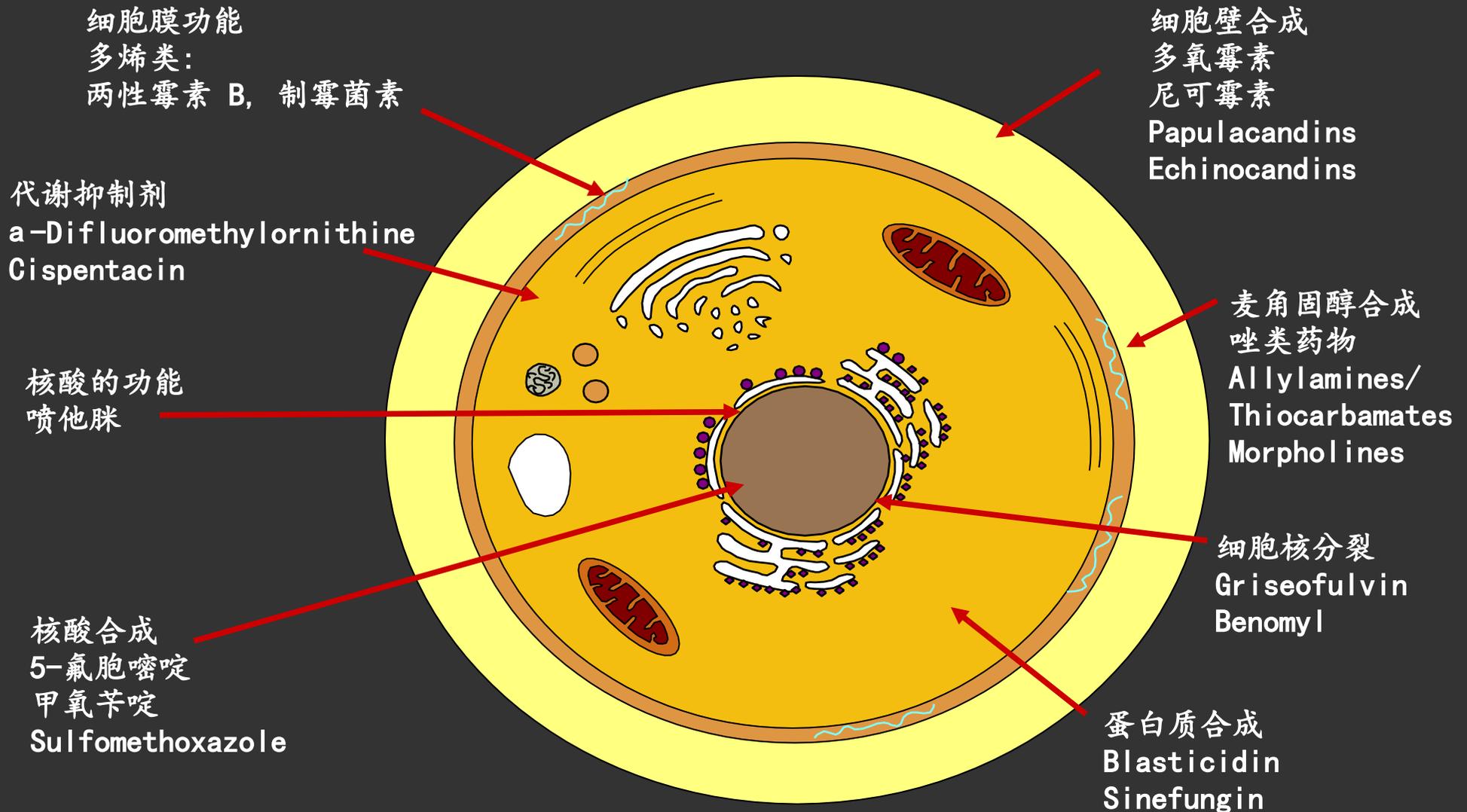
❖ 艾滋病患者约有1/3并发真菌感染

❖ 迫切需要各种新的抗真菌药物

真菌的结构



抗真菌药物作用部位



抗真菌药物的分类

- ❖ 破坏真菌细胞膜
- ❖ 破坏真菌细胞壁
- ❖ 干扰真菌核酸合成及其功能
- ❖ 其他作用机制
- ❖ 抗真菌机制不明

一、破坏真菌细胞膜

❖ 干扰细胞膜脂质合成

❖ 损害膜脂质结构及其功能

1. 干扰细胞膜脂质合成

- ❖ 影响真菌细胞膜麦角类固醇合成
- ❖ 使细胞膜麦角类固醇合成受阻
- ❖ 造成甲基戊酸堆积在细胞膜内
- ❖ 使真菌细胞膜结构破坏

真菌细胞膜脂质合成途径

乙酰辅酶A → 甲基戊酸 → 角鲨烯 →^A角鲨
烯环氧化酶 → 羊毛类固醇 →^B14-去甲基
羊毛类固醇^C → 麦角类固醇

A 丙烯胺，硫脲类 **B** 唑类 **C** 吗啉类

(1) 抑制角鲨烯环氧化酶合成

- ❖ 丙烯胺类代表性药物

- ❖ 萘替芬和特比萘芬

- ❖ 特比萘芬是萘替芬衍生物

- ❖ 抗菌谱及安全性远优于萘替芬

- ❖ 2种药对皮肤癣菌杀菌力强

- ❖ 对酵母菌呈抑菌作用

萘替芬的作用特点

- ❖ 穿透角质层的能力较强
- ❖ 对人细胞色素P450亲和力低
- ❖ 具有抑制炎症介质的作用
- ❖ 抗炎作用强

特比萘芬的作用特点

- ❖ 特比萘芬对酶亲合力强
 - ❖ 对人的细胞色素P450亲合力强
 - ❖ 但很快被降解成低亲脂性产物
 - ❖ 不影响细胞色素P450酶的功能
- ❖ 对人肝细胞毒性低，可长期口服

2种药作用的共同特点

- ❖ 药理相同→抑制角鲨烯环氧化酶
- ❖ 致使角鲨烯堆积于膜内
- ❖ 导致胞膜脆性增加而破裂
- ❖ 此作用也发生于胞内膜性结构
- ❖ 多用于治疗浅部真菌感染

(2) 抑制细胞色素P450类固醇合成酶

❖ 羊毛类固醇 → 14-去甲基羊毛类固醇

↑
唑
类

❖ 靶酶为羊毛类固醇的C-14去甲基化酶

❖ 代表性药物：氟康唑、伊曲康唑

细胞色素P450

细胞色素P450是真菌微粒体中的成分，其中14-去甲基酶活性最高，此酶是麦角类固醇生成中不可缺少的中间合成酶。其底物是羊毛类固醇，产物是14-去甲基羊毛类固醇。唑类药物能抑制此酶的催化活性。

三唑类抗真菌药物作用机理

三唑环上的第4位氮原子镶嵌在细胞色素P 450血红蛋白中心的铁离子上，从而阻碍羊毛类固醇同14-去甲基酶接触。

体外药物实验1

- ❖ Ballard实验发现氟康唑和伊曲康唑对细胞色素P450的亲合力比酮康唑强
- ❖ 亲脂性强的酮康唑和伊曲康唑能较强地抑制4, 14-二甲基羊毛类固醇的产生，而水溶性的氟康唑此作用甚小，与其体内强效的抗真菌作用不相符合

体外药物实验2

- ❖ Moline对100多株临床白念珠菌标本的体外抑菌实验发现益康唑作用最强，其次是硫康唑和丁康唑
- ❖ 伊曲康唑和酮康唑的作用并不强

唑类代表性药物

伊曲康唑抗菌特点

❖ 抗真菌谱广

❖ 对252种6113株真菌进行评估

❖ 大多数人类致病真菌对伊曲康唑敏感

❖ 浓度为0.01 $\mu\text{g/ml}$ 时，能抑制大多数菌株

伊曲康唑抗菌特点

❖对深部真菌病有效

❖曲霉病、念珠菌病、

❖隐球菌病、组织胞浆菌病

❖孢子丝菌病、类球孢子菌病

❖着色芽生菌病

新的剂型——静脉制剂

❖ 现已在国内上市

❖ 目前的用药方案：

❖ 开始剂量为200毫克，2次/日，用2天

❖ 后续剂量为200毫克，1次/日，用12天

氟康唑的抗菌特点

- ❖ 氟康唑能透过血脑屏障但效能不高
- ❖ 倾向与高效的抗真菌药物联合应用
- ❖ 如与5-氟胞嘧啶联合用呈协同作用

药代动力学独特

❖ 药代动力学特点

❖ 半衰期长

❖ 口服后生物利用度高

❖ 在角质层及甲中具有较持久的高浓度

❖ 150mg每周1次可获效

❖ 故服药方式较易为患者接受

儿童可应用

- ❖ 在德国，氟康唑已被批准用于1~16岁儿童
- ❖ 对念珠菌和新生隐球菌感染，剂量为3~6mg/kg/d；
- ❖ 浅部念珠菌感染为1~2mg/kg/d。
- ❖ 文献报道有726名1岁以下真菌病患者接受2~5 mg/kg/d剂量的氟康唑治疗，最长达162天，

第二代三唑类抗真菌药

- ❖ 伏立康唑 (Voriconazole)
- ❖ 泊沙康唑 (Posaconazole, SCH56592)
- ❖ Genaconazole (SCH 39304)
- ❖ 沙康唑 (saperconazole)
- ❖ Ravuconazole (BMS 207—147)

伏立康唑

- ❖ 氟康唑衍生物

- ❖ 治疗

 - ❖ 侵袭性曲霉病

 - ❖ 对氟康唑耐药的念珠菌病，包括克柔念珠菌

 - ❖ 镰刀菌属引起的严重真菌感染

 - ❖ 主要用于免疫系统受损的2岁以上患者

伏立康唑的给药方案

❖首次剂量:

静脉注射: 6mg/kg, 1次/12h

口服: 体重>40kg者400mg; <40kg者200mg, 1次/12h

❖维持用量:

静脉注射: 4mg/kg, 1次/12h

口服: 体重>40kg者200mg; <40kg者100mg, 1次/12h

伏立康唑的给药方案

❖ 治疗口咽、食管白念珠菌病

❖ 静脉注射：3-6mg/kg，1次/12h

❖ 口服：200mg，1次/12h

❖ 轻中度肝硬化者

❖ 首次剂量、维持剂量减半

❖ 中重度肾功能损害者

❖ 口服代替静注

伏立康唑的不良反应

❖ 肝酶升高

❖ 皮疹

❖ 视觉障碍

(3) 14—还原酶和7, 8—异构酶

吗啉类的阿莫罗芬可同时抑制次麦角类固醇转化成麦角类固醇中的两个关键酶，使次麦角类固醇堆积于真菌细胞膜中，而麦角类固醇大量减少，致胞膜结构和功能受损，使真菌死亡

阿莫罗芬作用的酶

❖ 14-还原酶

❖ 亲和性低但反应合成途径在前

❖ 7, 8-异构酶

❖ 亲和力高但反应合成途径在后

阿莫罗芬抗菌特性

❖ 体外实验发现：

此药对皮肤癣菌及双相菌高度抑菌对曲霉则需高浓度下才呈抑菌作用对白念、红毛、组织胞浆菌呈杀菌作用。涂膜剂穿透角质能力强。

❖ 目前此药仅用于外用。

2. 损害膜脂质结构及其功能药物

- ❖ 代表性的药物是二性霉素B
- ❖ 二性霉素B作用和副作用的产生
 - ❖ 麦角类固醇是真菌细胞膜特有的脂质，
 - ❖ 胆类固醇脂是动物细胞膜固有成分
 - ❖ AmB能与两种膜脂质结合并破坏其结构
 - ❖ 干扰膜的功能，使细胞受损死亡
- ❖ AmB的抗真菌作用和毒副作用都较强

降低两性霉素B毒副作用研究

- ❖ Gruda的实验证实4种蔗糖酯均能使AmB由聚合体变成单体，使AmB能选择性地与麦角类固醇结合，而较少与膜胆类固醇结合，降低了副作用（动物实验）
- ❖ 新的剂型两性霉素B脂质基制剂问世

什么是两性霉素B脂质体？

❖ 两性霉素B加脂类物质

❖ 黄豆磷脂双胆碱

❖ 胆固醇

两性霉素B脂质体分类

- ❖ 两性霉素B脂质体 (AmBisome)，以脂质体包裹两性霉素B，是唯一真正的两性霉素B脂质体。
- ❖ 两性霉素B脂质体复合物 (ABLIC)，商品名Abellect，它在两性霉素B的分子上接上了脂类侧链，形成了脂质体与两性霉素B交织的带样结构。ABLIC已在美国被批准使用。
- ❖ 两性霉素B胶质分散体 (ABCD)，商品名为Amphocil 或 Amphotec，由一些片状结构的脂质胆固醇硫酸酯与等量的两性霉素B混合包裹而成，现已在欧洲及美国使用。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：
<https://d.book118.com/88531033300012021>