

几种新型抗真菌药物简介*

刘伟** 李若瑜

(北京大学第一医院皮肤科,北京大学真菌和真菌病研究中心 北京 100034)

摘要 脂质型二性霉素 B,新型唑类药物如伏立康唑,以及作用于真菌细胞壁的药物如卡泊芬净和米卡芬净的问世,反映了抗真菌药物研究向高效、广谱、低毒的方向发展的一个特点,无疑为各种类型真菌感染的药物治疗提供了新型的有力的手段;与传统的抗真菌药物如脱氧胆酸二性霉素 B 和氟康唑等相比,这些药物临床疗效好,毒副作用低,对于系统性真菌感染的防治具有重大意义,文中就这方面的信息做了简介。

关键词 脂质型二性霉素 B,伏立康唑,卡泊芬净,米卡芬净

中图分类号:Q 文献标识码:A 文章编号:0253-2654(2007)03-0617-03

A Brief Introduction to Several Novel Antifungal Drugs*

LIU Wei** LI Ruo-Yu

(Department of Dermatology, Research Center for Medical Mycology, Peking University First Hospital, Beijing 100034)

Abstract The introduction of lipid-formula Amphotericin B, Voriconazole, and Echinocandins, including Caspofungin and Micafungin, reflect the trend that the antifungal drugs are being developed along to a direction with high effect, broad spectrum, and low toxicity. These drugs undoubtedly provide novel useful approaches to the treatment of invasive fungal infections. Compared to the traditional antifungal drug, such as amphotericin B and Fluconazole, these drugs have the character of good effect and low adverse effect, which will be very important to prophylaxis and treatment for systemic fungal infections. The information concerning for these issues is being reviewed in this paper.

Key words Voriconazole, Caspofungin, Micafungin, Amphotericin B

近年来,随着侵袭性真菌感染发生的越来越多和真菌感染死亡率的逐渐增高^[1,2],抗真菌药物呈现向广谱、高效、低毒的方向发展的趋势,一些新近问世的抗真菌药物逐渐应用于临床并发挥了重要作用^[3]。本文就这些新型抗真菌药物逐一简介。

1 脂质型二性霉素 B

多烯类抗真菌药物通过直接结合于真菌细胞膜上的麦角固醇,造成细胞膜对单价和二价阳离子的通透性增加而最终导致细胞死亡^[4]。常用药物有脱氧胆酸二性霉素 B,已经在临床应用了 50 余年,新近问世的则是脂质型二性霉素 B 等。

发展脂质型二性霉素 B 主要是基于这样一种概念,即

脂质结构使得整合于其中的该药被网状内皮系统大量摄取,进而弥散到肝脏、脾脏、淋巴结,与此同时肾脏和骨髓中的药物水平明显降低^[5],因此,在发挥其高效抗真菌作用的同时又降低了对机体的副作用。目前在美国和西欧的临床应用的脂质型二性霉素 B,主要有三种类型^[6]:脂质型二性霉素 B(L-AMB),二性霉素 B 脂质复合体(ABLCL),二性霉素 B 胶体散(ABCD),它们和脱氧胆酸二性霉素 B 在分子结构、分子大小以及一些药物动力学上的比较见表 1。

在临床疗效方面,已经有作者对脂质型二性霉素 B 和传统二性霉素 B 进行了比较研究。对比 L-AMB 和 AMB 的随机研究表明^[7],前者对于侵袭性真菌感染的疗效较后者更好,而且 L-AMB 明显降低了肾毒性的发生,血肌酐升高的水平较低,很少有患者放弃治疗。在另一项多中心临床研究

* 国家自然科学基金(No. 30500027) 教育部留学归国人员科研启动基金,教育部科学技术研究重点项目(No. 107002)

** 通讯作者 Tel: 010-6551122-3056 E-mail: liuw90@yahoo.com

收稿日期:2007-04-08,修回日期:2007-04-26

中^[8] 702名接受化疗的白血病、淋巴瘤、其它癌症或者是进行骨髓及外周血干细胞移植的患者,给予经验性抗菌素治疗至少5天但仍然有发热和白细胞数低下时,L-AMB治疗组[(剂量为3.0mg/(kg/d)]发生真菌感染者(11名患者,3.2%)较AMB治疗组[剂量为0.6mg/(kg/d)]发生真菌感染者27名(7.8%)明显为低,而且,与AMB治疗组相比,L-AMB治疗

组发生输入相关性发热、寒战、低血压、高血压、缺氧等反应者很少。White等人^[9]报告的一项比较ABC[4.0mg/(kg/d)]和AMB[0.8mg/(kg/d)]经验性治疗中性白细胞数低下的发热患者的随机双盲研究结果表明,196名受试者,经ABC治疗者50%有效,经AMB治疗者43%有效,然而ABC组中肾功能不良的发生显著要低。

表1 二性霉素B及其脂质剂型的比较

剂型	剂量(mg/kg)	大小/nm	分子结构	C _{max} (mg/L)	AUC[(mg·h)/L]	V _d (L/kg)
AMB	0.6	0.035	胶束	1.1	17.1	5.1
L-AMB	5	<0.08	脂质体	83	555	0.11
ABLC	5	1.6~11	带状	1.7	9.5	131
ABCD	5	0.11~0.14	圆盘状	3.1	43	4.3

这些研究说明,脂质型二性霉素B与传统二性霉素B的临床疗效相似,但是毒副作用明显要少,不过应当注意的是,由于费用太昂贵,建议脂质型二性霉素B只用于对传统二性霉素B效果不佳或者耐受性不好的患者。Walsh等人^[10]进行的药物经济学分析表明,从开始抗真菌治疗到结帐时为止,接受L-AMB治疗的患者费用明显增高,因此L-AMB的选择应当从患者的治疗费用和能否发展为肾功能不全的风险两方面进行考虑。

羊毛固醇的积聚以及麦角固醇的缺乏,从而导致细胞膜功能障碍而发挥抗真菌作用;这类药物中的氟康唑和伊曲康唑在目前的临床应用十分广泛,近年来,由各种致病性丝状真菌引起的感染日见增多,侵袭性曲霉病更成为免疫受损患者中仅次于念珠菌病的第二位的致死性感染,因此,改造传统唑类药物,发展更加广谱的对各种致病性丝状真菌有良好抑制作用的新型唑类药物,成为另外一种重要趋势;伏立康唑(Voriconazole)、泊沙康唑(posaconazole)等的新近问世,正体现出这一特点,其与氟康唑、伊曲康唑等的比较见表2。

2 新型三唑类抗真菌药物

唑类药物通过抑制真菌细胞色素P450去甲基酶而引起

表2 唑类药物的比较

	氟康唑	伊曲康唑	Voriconazole	Posaconazole
抗菌谱	窄,大多数念珠菌,隐球菌,对曲霉无抑制活性,对克柔 and 光滑念珠菌天然耐药	较氟康唑为宽,并对曲霉有抑制作用	较氟康唑为宽,并对曲霉,镰刀菌和其它透明丝孢霉有抑制作用	最宽,对念珠菌,曲霉,镰刀菌,接合菌和其它透明丝孢霉有抑制作用
剂量	100~800mg/d,口服或静脉	200mg/12h,静脉,两天后,200mg/d,静脉一次或者口服	200mg/12h,静脉或口服	200mg,口服,每日4次,7d后400mg,每日2次
清除	80%经肾脏	肝脏 CYP3A4	肝脏 CYP3A4,2C19	90%经粪便
血清半衰期	24h	24~35h	6~24h	8~24h
脑脊液渗透性	强	弱	强	弱—中
对CYP3A4的抑制	弱	强	强	强
副反应	皮疹,偶见恶心,呕吐,转氨酶升高	皮疹,恶心,呕吐,口服溶液者可有腹泻,转氨酶升高,长期口服治疗可见充血性心衰	皮疹,恶心,呕吐,转氨酶升高,静脉用药者可有短暂的	皮疹,恶心,呕吐,发热视觉紊乱

2.1 伏立康唑

伏立康唑(Voriconazole,UK109496)是从氟康唑衍生而来的新型抗真菌药物^[11],目前已经批准用于临床,抗菌谱广,体外试验表明^[11-13],它对于念珠菌(包括氟康唑耐药的克柔

念珠菌和光滑念珠菌)、新生隐球菌、和白吉利毛孢子菌都有良好的抑制活性,对一些霉菌如曲霉、尖端塞多孢子菌、镰刀菌、皮炎芽生菌和荚膜组织胞浆菌都有抑制作用;但对于接合菌无抑制活性^[14,15]。

口服伏立康唑后 2h 内达到血浆峰值^[11,45],组织分布广泛,甚至可以分布至中枢神经系统(CNS);平均清除半衰期为 6h,其生物利用度可以达到 90%;伏立康唑可以抑制 CYP2C19 和 CYP2C9, CYP3A4 等细胞色素 P-450-脱甲基酶复合体异构酶;伏立康唑在肝脏进行广泛的代谢,80%~90% 药物将以无活性的代谢产物从尿中排出。I 期临床试验中,有可逆性视觉紊乱、光敏性红斑,都与剂量有关,有 < 10% 的患者有肝酶升高。

最近欧洲癌症研究和治疗组织的一项随机研究表明^[16],对于侵袭性曲霉病,伏立康唑较二性霉素 B 的疗效好,存活率优;对于不能耐受二性霉素 B 或者 L-AMB 治疗无效的侵袭性曲霉病,伏立康唑治疗效果良好^[17];而且,伏立康唑的输入相关性反应和肾脏毒性很少,肝毒性与 L-AMB 治疗者相似^[18]。

2.2 泊沙康唑

泊沙康唑(posaconazole, SCH56592)是从伊曲康唑衍生而来的难溶于水的新型唑类抗真菌药物^[15],目前只有口服剂型,抗菌谱广,对于曲霉、荚膜组织胞浆菌、塞多孢子菌、双极菌、接合菌、镰刀菌、酵母菌如念珠菌和隐球菌都有强大的抑制活性^[20-22];其毒副作用谱与其它唑类药物相似。

2.3 Ravuconazole

Ravuconazole(BMS-207147)的化学结构与氟康唑及伏立康唑相似^[15],目前正在进行临床试验,该药对于生物利用度高,半衰期长,抗菌谱广;可以口服;对念珠菌,包括克柔念珠菌和热代念珠菌,新生隐球菌、曲霉、塞多孢子菌和暗色真菌有良好抑制作用,对于镰刀菌和接合菌有中度抑制活性^[19]。到目前为止,还没有见到有关人体疗效的资料发表。

3 棘白菌素(Echinocandins)

众所周知,真菌与哺乳动物之间的一个很重要的区别就是有细胞壁,因此,发展以真菌细胞壁为作用靶位点的药物,毫无疑问可以降低对机体的毒副作用;由于这类药物的作用机制独特,毒副作用明显要小,因此,建立在这一指导思想之上的抗真菌药物的研究,具有十分重要的地位,也是目前以至于将来一定时期都在努力的方向。

1970 年代人们进行新型抗生素的筛选时,从数种真菌中得到的一族新型抗真菌药物,即棘白菌素^[23,24];由于最初发现棘白菌素对卡氏肺孢子虫(*Pneumocystis carinii*)有抑制作用而被称作 Pneumocandins^[27]。这类药物作用于真菌细胞壁,通过非竞争性抑制 1, β -D-葡聚糖合成酶,导致真菌细胞生长过程中细胞壁葡聚糖缺乏,渗透压失常而最终产生真菌细胞溶解^[23,24];在酵母细胞中还见到细胞膜麦角固醇含量减少^[25],稀醇化酶向生长中的细胞壁整合受抑^[26]。这类药物对大多数念珠菌具有快速的杀真菌作用,包括一些对唑类耐药的菌株,对于大多数曲霉有抑真菌作用,对于镰刀菌、接合菌以及新生隐球菌无抑制作用。2001 年,美国批

准了第一个棘白菌素,即卡泊芬净(Caspofungin)的临床应用^[23];目前所有棘白菌素都是经静脉给药,因为半衰期长(10h~12h),每天可以一次,动物模型研究表明,对于曲霉病,棘白菌素与二性霉素 B 和唑类药物有协同治疗作用^[28];体外试验还提示,卡泊芬净与二性霉素 B 联合应用时对于镰刀菌也有抑制作用^[29]。

3.1 卡泊芬净(Caspofungin)

卡泊芬净(Caspofungin),商品名 Cancidas,是第一个被批准用于治疗由于不能耐受其它抗真菌药物,或者其它抗真菌药物疗效不佳的侵袭性曲霉病的棘白菌素类抗真菌药物^[23],卡泊芬净对于念珠菌,曲霉有良好的抑制活性^[15],对于一些双相真菌如组织胞浆菌、粗球孢子菌、皮炎芽生菌等也有抑制作用,但是对于新生隐球菌、镰刀菌、接合菌和白吉利毛孢子菌等无抑制活性;与其它棘白菌素类抗真菌药物相似,该药有良好的药代动力学特性,如静脉给药等。

一项对比卡泊芬净和二性霉素 B 治疗内镜确诊的念珠菌性食管炎的随机双盲研究表明^[30],50mg/d 和 70mg/d 卡泊芬净的治疗成功率为 74% 和 89%,而 0.5mg/kg/天二性霉素 B 的治疗成功率为 63%。近来一些研究还提示,在治疗念珠菌病时,卡泊芬净的疗效与二性霉素 B 相似,而毒性更低^[31],目前已被批准用于难治性曲霉病的治疗。

3.2 米卡芬净(Micafungin)

米卡芬净(Micafungin)是通过 Coleophoma empedri 的天然产物进行改造,化学合成得到的新型棘白菌素类抗真菌药物^[15],它对念珠菌如白念珠菌、光滑念珠菌、热代念珠菌、克柔念珠菌和近平滑念珠菌有较好的抑制活性,对于曲霉也有良好的体外抑制活性^[32];与其它棘白菌素类抗真菌药物相似,对于新生隐球菌、镰刀菌、接合菌和白吉利毛孢子菌等无抑制活性。目前该药在美国已批准用于侵袭性曲霉病的治疗,即将在我国上市,剂量为 50mg/d~100mg/d。

4 结语

脂质型二性霉素 B,新型唑类药物如伏立康唑,以及作用于真菌细胞壁的药物如卡泊芬净和米卡芬净的问世,反映了抗真菌药物研究中朝高效、广谱、低毒的方向发展的一个特点,无疑为各种类型真菌感染的药物治疗提供了新型的有力的手段;与传统的抗真菌药物如脱氧胆酸二性霉素 B 和氟康唑等相比,这些药物临床疗效好,毒副作用低,对于系统性真菌感染的防治具有重大意义。然而,由于价格非常昂贵,而且病原真菌的种类十分庞杂,真菌感染的发生机制又往往涉及到机体免疫系统的受损,因此进行各种真菌感染的药物治疗时,应当注意从病原真菌的种类和药物的特性,以及患者的全身状况和经济状况等诸方面,综合考虑,正确选择合理的抗真菌药物,探索并制定出高效、低毒和经济的诊疗方案,如不同作用机制药物之间的联合用药等。

参考文献

- [1] Vartivarian SE , Anaissie EJ , Bodey GP. Clin Infect Dis ,1993 ,**17** :487 ~ 491.
- [2] Walsh TJ ,Groll AH. Transpl Infect Dis ,1999 ,**1** :247 ~ 261.
- [3] Kontoyiannis DP. Pharmacotherapy 2001 ,**21** :175 ~ 187.
- [4] Gallis HA , Drew RH ,Pickard WW. Rev Infect Dis ,1990 ,**12** :308 ~ 329.
- [5] Hiemenz JW ,Walsh TJ. Clin Infect Dis , 1996 ,**22** :133 ~ 144.
- [6] Dupont B. J Antimicrob Chemother 2002 ,**49** :31 ~ 36.
- [7] Johansen HK , Gotsche PC. Cochrane Database Syst Rev 2000.
- [8] Walsh TJ , Finberg RW , Amrdt C. N Engl J Med ,1999 ,**340** :764 ~ 771.
- [9] White MH. Bowden RA ,Sandler ES. Clin Infect Dis ,1998 ,**27** :296 ~ 302.
- [10] Cagnoni PJ , Walsh TJ ,Prendergast MM. J Clin Oncol ,2000 ,**18** :2476 ~ 2483.
- [11] Sabo JA , Abdel-Rahman SM. Voriconazole : A new triazole antifungal. Ann Pharmacother 2000 ,**34** :1032 ~ 1043.
- [12] McGinnis MR , Pasarell L , Sutton DA , *et al.* Med Mycol ,1998 ,**36** :239 ~ 242.
- [13] A Espinel-Ingroff. J Clin Microbiol ,1998 ,**36** :198 ~ 202.
- [14] Johnson EM , Szekeley A , Warnock DW. J Antimicrob Chemother , 1998 ,**42** :741 ~ 745.
- [15] Groll AH , Piscitelli SC , Walsh TJ. Adv Pharmacol ,1998 ,**44** :343 ~ 500.
- [16] Herbrecht R , Denning DW , Patterson TF. Proceedings of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 2001.
- [17] Denning DW , Ribaud P , Milpied N. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2002 ,**34** :563 ~ 571.
- [18] Walsh TJ , Pappas P , Winston DJ. N Engl J Med ,2002 ,**346** :225 ~ 234.
- [19] Fung-Tomc JC , Huczko E ,Minassian B , *et al.* Antimicrob Agents Chemother ,1998 ,**42** :313 ~ 318.
- [20] Cacciapuoti A , Loebenberg D , Corcoran E. Antimicrob Agents Chemother , 2000 ,**44** :2017 ~ 2022.
- [21] Marco F , Pfaller MA , Messer SA , *et al.* Mycopathologia ,1998 ,**141** :73 ~ 77.
- [22] Barchiesi F , Schimizzi AM , Najvar LK. Antimicrob Agents Chemother 2001 ,**45** :1355 ~ 1359.
- [23] Georgopapadakou NH. Expert Opin Investig Drugs ,2001 ,**10** :269 ~ 280.
- [24] Onishi J , Meinz M , Thompson J. Antimicrob Agents Chemother 2000 ,**44** :368 ~ 377.
- [25] Pfaller M , Riley J , Koerner T. Eur J Clin Microbiol Infect Dis ,1989 ,**8** :1067 ~ 1070.
- [26] Angiolella L , Facchin M , Stringaro A , *et al.* J Infect Dis ,1996 ,**173** :684 ~ 690.
- [27] Denning DW. J Antimicrob Chemother ,1997 ,**40** :611 ~ 614.
- [28] Kohno S , Maesaki S ,Iwakawa J. Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000.
- [29] Arikan S , Lozano-Chiu M , Paetznick V , *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2002 ,**46** :245 ~ 247.
- [30] Villanueva A , Arathoon EG , Gotuzzo E , *et al.* Clin Infect Dis , 2001 ,**33** :1529 ~ 1535.
- [31] Mora-Duarte J , Betts R , Rotstein C. Proceedings of the 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2002.
- [32] Uchida K , Nishiyama Y , Yokota N , *et al.* J Antibiot (Tokyo) ,2000 ,**53** :1175 ~ 1181.