

## · 新药介绍 ·

## 抗真菌类药物

四川抗菌素工业研究所(成都) 蒋以棣

抗真菌药物分为全身性真菌症药剂与局部性外用药剂。从化学结构上分类有多烯类抗生素及其他抗生素与化学合成药剂等等。

## 一、多烯类抗生素

多烯类抗生素至今为止已发现有50多种<sup>[1]</sup>，但是，真正能在临床上应用的尚只有几种。如制霉菌素(Nystatin)、两性霉素B(Amphotericin B)、两性霉素B甲酯、克念菌素、汉霉素、纳他霉素、曲古霉素、新多氧霉素与多氧霉素等。

两性霉素B甲酯的抗菌作用与两性霉素B相同，但是较两性霉素B毒性小，其抗菌作用也较两性霉素B略弱。有关临床上的应用尚需视将来发展情况决定。

汉霉素(Hamycin)<sup>[2]</sup>由平普里链霉菌产生，对念珠菌，曲霉菌，隐球菌等均有抗菌作用，口服给药时在肠内吸收良好。本药对隐球菌的抗菌作用较两性霉素B差，肾毒性强，所以对芽生菌病(blastomycosis)治疗较用两性霉素B效果好，给药量为10—20毫克/公斤/天。尚可局部用药治疗阴道念珠菌感染。

纳他霉素(Natamycin)<sup>[3]</sup>或(匹马菌素Pimaricin)由Streptomyces natalensis生成的。对阴道克念珠菌及毛滴虫症(25毫克阴道栓剂)，肺支气管曲霉菌及克念珠菌感染(25毫克，每天吸入2—3次)，真菌性角膜炎(5%溶液点眼)均有疗效。

曲古霉素(Trichomycin)<sup>[4]</sup>由八丈岛链霉菌生成的，对阴道克念珠菌有效，可口服

10—30万单位/天，也可用5万单位阴道栓剂。

新多氧霉素(Neopolyoxin)对白色念珠菌也有效，因为它是弱酸性，容易切断肽链，甚不稳定，所以有待于今后的开发。

## 二、多烯类以外的抗真菌药物

1. 萨腊菌素<sup>[5]</sup>(Saramycetin)

萨腊菌素(Saramycetin)为含硫肽类化合物，具有抗真菌作用，但是对细菌没有抗菌作用，毒性小，对组织胞浆菌有优越的抗菌作用。但是，对芽生菌，抗菌效果较差，对隐球菌却完全没有抗菌力。

对组织浆胞菌，芽生菌病生临床上有疗效。萨腊菌素的毒性较两性霉素B小。

通常用量为3—5毫克/公斤/天，分4次给药，皮下给药方式，全量可给药20克。

2. 宛氏霉素(Variotin)<sup>[6]</sup>

宛氏霉素是由Paecilomyces Varioti Bainier Var antibioticus生成的抗生素。对发癣菌，表皮癣菌素，隐球菌，小孢子菌，青霉属等均显示有抗菌力，对白癣，顽癣病可用宛氏霉素制备成溶液或软膏治疗。

3. 硝吡咯霉素(Pyrronitrin)<sup>[7]</sup>

硝吡咯霉素是从Pseudomonas Pyrocinia或Pseudomonas aeruginosa制得的抗真菌药物对发癣菌，表皮癣菌素，青霉属有抗菌作用，对真菌线粒体(mitochondria)作用时，能阻碍呼吸链电子传递，抑制蛋白，DNA，RNA的合成。

对顽癣，白癣病可用硝吡咯霉素制成软膏治疗。

#### 4. 干蠕孢菌素(癣可宁, Siccanin)<sup>[8]</sup>

干蠕孢菌素可由 *Helminthosporium Siccans* 产生的抗真菌药物。对发癣菌，表皮癣菌素，青霉属显示有抗菌作用，对皮肤真菌症，用本药治疗有显著效。

### 三、化学合成及其他抗菌剂

#### 1. 5-氟胞嘧啶(5-fluoro cytosine)

本药为嘧啶基质，胞嘧啶的抗代谢剂。其抗菌作用：对酵母菌样真菌有抗菌作用，对丝状样真菌或细菌无抗菌作用。所以，对组织胞浆菌，芽生菌无效。用本药0.49—3.9微克/毫升，能阻止新型隐球菌的繁殖，用量高达3.9—15.6微克/毫升时，即能杀死新型隐球菌。对白色念珠菌同样也有效，对曲霉属(芽状菌)菌(0.14~0.6微克/毫升)，孢子丝菌症(0.6~2微克/毫升)显示有抗菌力，其作用机制为代谢拮抗剂能阻碍MRNA生成，所以显示有抗菌作用。

本药与两性霉素B合并用药时，对隐球菌，念珠菌有相加作用与协同作用而显示有较强抗菌力。

临床应用 本药毒性较两性霉素B小，所以合并用药有较高利用价值。本药广泛应用于临床，可治疗隐球菌、髓膜炎、肺及关节感染。与两性霉素B合并用药剂量，两性霉素B 0.3毫克/公斤/天，与5-氟胞嘧啶150毫克/公斤/天，疗效较佳。本药对念珠菌尿路感染症有特效。单独用药剂量，口服给药50—150毫克/公斤/天，分4次服用。

#### 2. 咪唑((Imidazole)衍生物及其他新抗真菌药

除克霉唑(Clotrimazole)<sup>[9]</sup>外，还有：

##### ① 氯苯甲氧咪唑(益康唑 Eiconazole)<sup>[10]</sup>

本药仅限于局部用药，对全身性真菌感染症无应用价值。

##### ② 双氯苯咪唑(霉康唑 Miconazole)<sup>[11]</sup>

本药在1.25~5.0微克/毫升以下浓度时，对芽生菌、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌、发癣菌、表皮癣菌素等均有抗菌作用。本药作用于细胞膜，造成细胞质的逸脱，而显示有抗菌作用。

毒性与副作用：本药能引起过敏反应，心悸亢进、发热、恶心、呕吐、静脉炎、皮肤搔痒、低钠症、高血脂症、贫血、白细胞减少、血小板减少、肝障碍。

给药量：全身性感染给药25毫克/公斤/天，分2—3次，在5%葡萄糖溶液内加入2.0~2.5微克/毫升用悬挂给药1小时以上。本药不能与两性霉素B合并用药，因为它们有拮抗作用，局部用药时，可制成软膏与乳脂外用。

##### ③ 酮康唑(Ketoconazole)<sup>[12]</sup>

酮康唑与双氯苯咪唑(霉康唑)具有同样的抗菌谱，但本药对球孢子菌的抗菌力较霉康唑强。酮康唑对皮肤真菌症，全身性念珠菌症，组织胞浆菌症等均有疗效。

口服给药200—400毫克/天，在给药过程中发现有肝障碍，副肾皮质功能低下副作用。

##### ④ 埃他康唑(Itraconazole)<sup>[13]</sup>

埃他康唑对曲霉菌，白色念珠菌，新型隐球菌，粗球孢子菌，荚膜组织胞浆菌，类球孢子菌，孢子丝菌有抗菌作用，体外试验有抗真菌活性，埃他康唑为亲脂性化合物，口服吸收良好，广泛分布于各组织中，有较长半衰期，主要由胆汁及尿排泄，饭后服用埃他康唑，吸收更佳，口服50，100，200毫克后，生物利用度高，志愿试验者口服100毫克/天，第10—14天达到稳定，但若与利福平合并用药时会降低埃他康唑的生物利用度。埃他康唑对表浅性真菌症有疗效，包括花斑癣，念珠菌阴道和口腔感染，皮肤霉菌感染，主要应用于全身性霉菌病的治疗。有3例爱滋病的隐球霉菌性脑膜炎患者长期服用埃他康唑控制性治疗，3例均有临床症状

改善, 培养物由阳转阴, 本药毒性较小。

### ⑤ 氟康唑(Diflucan)<sup>[13]</sup>

氟康唑较酮康唑的抗真菌作用强24倍, 所以埃他康唑与氟康唑是三唑类口服药中较有前途的品种, 毒性低, 此两药为对隐球菌脑膜炎的有效药物, 氟康唑对念珠菌和其他真菌引起的泌尿道感染有高效。

最近报道高效抗真菌药两性霉素B的一些低毒性取代物, 例如礼莱公司的 Colifungin (Ly-21019), 勃列斯多—迈耶公司的 Pradimicin (BMY-28567) 和 杨森公司的 Saperconazole (R-66905) 等等<sup>[14]</sup>。

Colifungin 目前尚处于 II 期临床阶段, 它可能代表了两性霉素 B 治疗念珠菌感染的肾盂肾炎和眼内炎的低毒性取代物。

Pradimicin 能有效抵抗多种念珠菌感染。氟康唑与 5-氟胞嘧啶的耐药菌株, Pradimicin 也有效。本药还发现有抗爱滋病活性, 目前这方面工作尚停留在临床前期试验阶段。

Saperconazole 对健康和免疫破坏的豚鼠的曲霉病有效。该药可用静注、肌注, 口服混悬液给药也有效。

先灵公司的 Sch-39304 是与辉瑞的氟康唑结构有关的三唑类抗真菌药, 比利时 Meunier 博士指出, 该药品在体外试验具有与氟康唑相似的抗白色念珠菌活性, 在爱滋病患者易感的小鼠脑膜炎隐球菌模型试验中, 发现 Sch-39304 与氟康唑有同等疗效。该公司 Kramer 博士提出, 健康志愿者服用单剂量 Sch-39304 本药 50 毫克、100 毫克和 200 毫克, T<sub>max</sub> 为 2—3 小时, 半衰期为 60 小时, 药物的 60% 从尿中排泄。本药由先灵公司和日本住友公司开发, 目前正在 I 期临床试验中, 先灵药厂还报道了一个抗真菌新类型药物, 大环内酰胺类药物 Sch-38516, Sch-38518 和 Sch-39185。

其他尚有新抗真菌药阿沙霉素 F(Azal-

omycin F) 等。

### 3. 环己吡酮乙醇胺(ciclopirox olamine)

环己吡酮乙醇胺是 1-羟基吡啶酮的衍生物对念珠菌, 隐球菌, 发癣菌, 表皮癣菌素, 小孢子菌素, 组织胞浆菌, 芽生菌, 青霉属等均显示有抗菌力, 其作用机制是呼吸障碍及细胞功能障碍, 对白癣、皮肤念珠菌可用 1% 乳脂外用。

### 4. 脂肪酸及其盐类

下列各种药物可以广泛作为外用药物治疗皮肤真菌症:

#### 丙酸盐(Propionate)

辛酸及其盐(Caprylic acid) 5—10% 浓度可用作外用。

十一碳烯酸(undecylenic acid) 用 2—5% 的软膏外用。

5. 发癣退(Tolnaftate) 可用于皮肤真菌感染病。

6. 碘氯苯炔醚(Haloprogin) 可用苯醚进行卤化, 本药对各种皮肤真菌症有疗效。

7. 苯甲酸与水杨酸 通常用苯甲酸与水杨酸以 2:1(12%:6%) 比例配制, 特别对汗疱、小疮、水疱症有疗效。

### 参 考 文 献

- [1] 植手铁男: 抗生物选择与临床应用 1984 年, P.122
- [2] Maniar, A. C., et al: Canad. J. Microbiol. 1966, 12, 377
- [3] NewMark, E., et al: South. Med. J. 1971; 64, 935
- [4] Hosoya, S., et al: Jap J. Exp. Med. 1952; 22, 505
- [5] Emmons, C. W. et al: Am. Rev. Resp. Dis. 1961; 84, 507
- [6] 中次昭三: 药局, 1959; 10, 13
- [7] Morimoto, Y., et al: Tetrahedron Lett. 1968; 2, 209
- [8] 武市千代子: 真菌与真菌症 1970; 11, 132

(下转第33页)

(上接第46页)

- [9] Waitz, J. A., et al: J. Appl. Microbiol. 1971; 22, 891
- [10] Schar, G., et al: Chemotherapy 1976; 22, 211
- [11] Swayer, P. R. et al: Drugs 1975; 9,

406

- [12] Symposium; Ketoconazole, Rev. Infect. Dis. 1980; 2, 519—688
- [13] Antimicrobial Agents and Chemotherapy Jan. 1988; 32(1) 1—8
- [14] Scrip 1989; (1385); 24