

## 抗真菌药物的系统分类、耐药机制及新药研发进展

韩晓燕<sup>1</sup>, 宋亚丽<sup>2</sup>, 白埔<sup>1</sup>, 牛艺璇<sup>1</sup>, 赵娜<sup>1</sup>, 苏长海<sup>1</sup>, 苏伊新<sup>1</sup>, 肖斌<sup>1\*</sup> (1.内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 临床药学实验室, 内蒙古 鄂尔多斯 017000; 2.河北大学药学院, 河北省药品质量控制重点实验室, 河北 保定 071002)

**摘要:** 由于癌症放化疗、器官移植等患者人数的增加以及广谱抗菌药物的广泛使用, 白念珠菌、新型隐球菌等深部真菌感染病例急剧增加, 严重威胁人类健康。目前治疗真菌感染的药物按作用靶点可分为7类, 但是耐药性严重、抗菌谱窄、不良反应多等问题限制了其临床应用, 开发安全、有效的抗真菌新药成为一个亟待解决的难题。本文从抗真菌药物的分类、耐药机制和新药的研发3个方面进行综述, 以期对抗真菌药物的进一步研发提供参考。

**关键词:** 抗真菌; 耐药机制; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R978.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)11-1430-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.025

引用本文: 韩晓燕, 宋亚丽, 白埔, 等. 抗真菌药物的系统分类、耐药机制及新药研发进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1430-1436.

### Systematic Classification of Antifungal Drugs, Resistance Mechanisms and Development of New Drugs

HAN Xiaoyan<sup>1</sup>, SONG Yali<sup>2</sup>, BAI Pu<sup>1</sup>, NIU Yixuan<sup>1</sup>, ZHAO Na<sup>1</sup>, SU Changhai<sup>1</sup>, SU Yixin<sup>1</sup>, XIAO Bin<sup>1\*</sup> (1. Ordos School of Clinical Medicine, Laboratory of Clinical Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Ordos 017000, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Key Laboratory of Pharmaceutical Quality Control of Hebei Province, Hebei University, Baoding 071002, China)

**ABSTRACT:** With cancer chemotherapy, radiation therapy, and organ transplants generally carried out, and broad-spectrum antibiotics widely used in clinic, incidence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and other invasive fungal infections incidence has been rising sharply, which is a serious threaten to human health. At present, antifungal agents can be divided into seven categories according to their action targets. Nevertheless, the clinical application of antifungal agents were limited for their serious resistance, narrow antifungal spectrum and adverse effects. Thus, the development of new safe and effective antifungal agents has become a difficult problem to be solved. This paper reviewed the classification, resistance mechanisms, and the new development of antifungal agents, in order to provide reference for the future research direction.

**KEYWORDS:** antifungal; resistance mechanism; mechanism of action; research progress

真菌的种类超过 30 万种, 其中约 600 种与人类疾病有关<sup>[1]</sup>, 全球范围每年至少有 135 万人因真菌侵袭而死亡<sup>[2]</sup>。临床上, 烟曲霉(死亡率 50%~90%)、新型隐球菌(死亡率 20%~70%)和白色念珠菌(死亡率 20%~40%)被认为是导致真菌感染最重要的 3 大致病菌<sup>[3]</sup>。然而, 接合菌、镰孢霉菌、足放线病菌属也逐渐成为引发真菌感染的新型致病菌<sup>[4]</sup>。

目前高效、低毒的抗真菌药物有限, 所以人们不断地探索研究, 试图发现具有高效性、专一性和低毒性等特点的新型抗真菌药物<sup>[5]</sup>。本文从抗真菌药物的分类、抗真菌药物的耐药机制、研制中的抗真菌新药 3 个方面进行综述。抗菌药物结

构式见图 1。

### 1 抗真菌药物的系统分类

#### 1.1 麦角甾醇的生物合成抑制剂

麦角甾醇是真菌细胞膜的主要成分, 它促进多种细胞功能, 如: 细胞膜的完整性, 膜结合酶的活性, 膜的流动性, 细胞物质运输等。

**1.1.1 唑类** 唑类化合物是目前临床上最常见的抗真菌药物。它属于细胞色素 P450-14 $\alpha$  甾醇去甲基化酶(CYP51)抑制剂。在真菌麦角甾醇生物合成途径中, 24-亚甲基双氢羊毛甾醇 C14 $\alpha$  位去甲基化反应是合成的关键步骤, 该过程经历 3 步氧化反应, 每一步氧化都有 CYP51 参与, 其中氧原子

**基金项目:** 内蒙古自然科学基金面上项目(2017MS0870); 内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新人才项目(内人社办发[2016]348 号); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2017KJBW(LH)023]

**作者简介:** 韩晓燕, 女, 硕士, 临床药师 Tel: 18648479785 E-mail: 505135459@qq.com \*通信作者: 肖斌, 男, 博士, 副主任中医师 Tel: 18686230536 E-mail: michael-bin@163.com

与 CYP51 的血红素辅基上的亚铁原子配位成铁氧复合物<sup>[6]</sup>。研究表明,唑类抗真菌药物能够竞争性阻断 24-亚甲基双氢羊毛甾醇的 C14 $\alpha$  位去甲基化反应,其作用方式是通过分子中的氮原子与 CYP51 中的亚铁原子络合,使亚铁原子失去与氧原子结合的机会,从而使底物 24-亚甲基双氢羊毛甾醇在真菌细胞中积累,阻碍麦角甾醇的生物合成,导致膜通透性改变,从而抑制真菌生长<sup>[7]</sup>。

1944 年, Wolley 首次报道了唑类化合物具有抗真菌作用<sup>[8]</sup>。20 世纪 60 年代,克霉唑(Clotrimazole)(1)在临床使用。咪唑类药物(咪康唑、酮康唑等)开发最早,抗真菌活性也较高,但由于毒性较大而局限于外用<sup>[9]</sup>。1990 年,氟康唑<sup>[10]</sup>(Fluconazole)(3)的问世,成为抗真菌药物研究领域的一个重要里程碑。氟康唑可以静脉注射或口服给药,用于治疗口腔、食道及阴道等浅表念珠菌感染和皮肤念珠菌感染等。氟康唑具有良好的药动学和更广的抗菌谱,同两性霉素 B 相比,其安全性更高,故它被广泛用于临床,且成为治疗局部和深部真菌感染的一线药物。但是,氟康唑的使用越广泛,则出现耐药性越严重<sup>[4]</sup>。为了解决这些问题,1992 年伊曲康唑<sup>[11]</sup>(Itraconazole)(4)由 FDA 获批上市,它比酮康唑(Ketoconazole)(5)和氟康唑的抗菌谱广,常用于治疗烟曲霉菌、孢子丝菌引起的真菌感染。

目前,科研工作者已经合成了数千种衍生物,其中部分化合物已上市或进入临床试验阶段。泊沙康唑<sup>[12]</sup>(Posaconazole)(6)在 2006 年 9 月,成为第一个被 FDA 批准的用于预防由侵袭性曲霉菌引起病变的广谱三唑类抗真菌药。美国 Pfizer 公司研发的伏立康唑<sup>[13]</sup>(Voriconazole)(7)于 2002 年 8 月首次在美国上市,用于治疗致死性深部真菌感染。伏立康唑被认为是氟康唑最成功的衍生物,它对包括耐氟康唑菌株如克柔念珠菌、近平滑念珠菌等深部致病真菌均有较强的活性。这些新化合物的发现,加速了唑类抗真菌药物的进一步开发。

**1.1.2 烯丙胺类** 烯丙胺类的抗真菌药物目前仍广泛应用于临床,具有广谱抗真菌作用,主要是特比萘芬(Terbinafine)(8)和萘替芬(Naftifine)(9)。此类药物可逆地抑制角鲨烯环氧酶(即麦角固醇生物合成的关键酶),使角鲨烯在细胞内积累,进而阻碍新的固醇合成,导致细胞组织坏死和抑菌作用<sup>[14]</sup>。该类药物的优势在于角鲨烯环氧化酶对细胞色素

P450 没有依赖作用,故烯丙胺类的抗真菌药物的毒性远远小于三唑类。以特比萘芬为代表药物,它是从链霉菌属 KH-F12 的培养基中分离得到的,对曲霉菌、镰孢菌及其他丝状真菌有很好的活性,广泛用于治疗皮肤真菌感染<sup>[15]</sup>。

**1.1.3 吗啉类** 阿莫罗芬<sup>[16]</sup>(Amorolfine)(10)是一类具有水溶性的吗啉衍生物,它可以抑制次麦角固醇转化成麦角固醇中的 2 个关键酶( $\Delta$ 14-位还原酶和  $\Delta$ 7- $\Delta$ 8-位异构酶),使次麦角固醇在真菌细胞膜中积累,而麦角固醇相应减少,导致胞膜结构和功能损坏,因此阿莫罗芬具有杀菌和抑菌活性。药理学研究显示,阿莫罗芬对甲板和皮肤的抗真菌作用极强。

## 1.2 影响真菌细胞膜功能的抗真菌药物

多烯类化合物是大环内酯类的有机分子,由于其两亲结构,它能与真菌细胞膜上的麦角固醇结合,使细胞膜上形成微孔,改变细胞膜的通透性,导致细胞内成分不可逆丢失,使真菌死亡<sup>[17]</sup>。近期,有研究发现,多烯类化合物与麦角固醇结合后形成一种膜外杀菌剂来破坏细胞膜的功能<sup>[18]</sup>。该类药是治疗深部真菌感染的首个药物,有很强的抗真菌活性和较宽的抗菌谱。制霉菌素(Nystatin)(11)、那他霉素(Natamycin)(12)、两性霉素 B(Amphotericin)(13)是临床中使用的 3 种代表药物<sup>[19-21]</sup>。它们分别从营养链霉菌、钠豆链霉菌、结节链霉菌的培养菌汤中分离得到。

制霉菌素和那他霉素对隐球菌、念珠菌、曲霉菌有很强的抗真菌活性。其中制霉菌素用于治疗皮肤、阴道和食道念珠菌病;那他霉素用于治疗真菌角化症和角膜感染<sup>[22]</sup>。两性霉素 B 对于酵母菌和丝状菌有很强的活性,它通常用于治疗与癌症、器官移植和其他疾病有关的侵袭性真菌感染。

经研究发现,多烯类化合物与胆固醇有不可忽视的结合力,这种微妙的结合力会产生更大的不良反应<sup>[23]</sup>。制霉菌素和那他霉素在肠道中吸收较少且不良反应大,所以在临床中的使用减少。两性霉素 B 主要经尿和胆汁排出,长期使用会导致其在肾组织中积聚,破坏肾组织中细胞膜的通透性,进一步伤害肾脏和肾上腺。因此虽然多烯类抗真菌药物是广谱杀菌剂,但严重的肾毒性限制了其临床应用<sup>[24]</sup>。

近几年,科研工作者主要集中于发现新型的抗真菌小分子,从而降低多烯类化合物的不良反应,因此,产生了脂质体包埋的两性霉素 B。目前临床

上应用 4 种类型的两性霉素 B, 即两性霉素 B 去氧胆酸盐、两性霉素 B 脂质复合体、两性霉素 B 胆固醇复合体和两性霉素 B 脂质体。因分子大小与嵌入颗粒的差异, 药物的药动学与生物活性不同<sup>[25]</sup>。

### 1.3 影响真菌细胞壁形成的抗真菌药物

**1.3.1  $\beta$ -葡聚糖合成抑制剂** 葡聚糖是由  $\beta$ -(1,3) 或  $\beta$ -(1,6)-葡聚糖键相互连接的 *D*-葡萄糖单体组成的多糖,  $\beta$ -(1,3)-*D*-葡聚糖占细胞壁的 50% 以上, 其与几丁质共同构成细胞壁的骨架结构, 这 2 种多糖在维持细胞完整性和结构稳定性方面发挥重要作用。棘白菌素 B(Echinocandin B)(14), 1974 年首次从曲霉菌中分离出来, 它是一种由六肽核和 1 条亚油酰基侧链组成的环状半合成脂肽。该类化合物通过非竞争抑制  $\beta$ -(1,3) 葡聚糖合成酶, 从而使  $\beta$ -(1,3)-*D*-葡聚糖的合成受阻, 真菌细胞壁的完整性被破坏, 最终使真菌细胞溶解<sup>[26]</sup>。使用最多的药物是卡泊芬净、米卡芬净、阿尼芬净。

卡泊芬净是第 1 个在美国和欧洲被批准用于治疗侵袭性曲霉病的棘白菌素类抗真菌药物, 它对念珠菌、曲霉、组织胞浆菌、粗球孢子菌等有良好的抑制活性, 然而对于新生隐球菌和接合菌等没有抑制活性<sup>[27]</sup>。米卡芬净是隐芽鞘菌的天然产物改造后化学合成的新型棘白菌素类抗真菌药物<sup>[28]</sup>, 2002 年 12 月由日本藤泽公司开发并上市, 2005 年 3 月通过 FDA 认证。它对白念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌和近平滑念珠菌有良好的抑制活性<sup>[29]</sup>, 然而对新生隐球菌、白吉利毛孢子菌等没有抑制活性。随后阿尼芬净问世, 它是第 3 代棘白菌素类的半合成抗真菌药, 也是两性霉素 B 的衍生物。与其他棘白菌素类抗真菌药相比, 它具有更大的分布容积和更广的抗菌谱, 研究表明, 阿尼芬净对白色念珠菌、热带念珠菌、平滑念珠菌和克鲁斯念珠菌的抗菌活性均优于伊曲康唑和氟康唑<sup>[14]</sup>。总之, 棘白菌素类抗真菌药物对肝肾功能无明显影响, 耐受性好, 因此是一种较为安全的选择<sup>[25]</sup>。

**1.3.2 几丁质合成抑制剂** 几丁质是 *N*-乙酰氨基葡萄糖胺(UDP-GlcNAc)经  $\beta$ -1,4 键连接的线状纤维素聚合物, 它是细胞壁的一个次要组分, 占细胞壁的 3%。几丁质合酶是通过 UDP-GlcNAc 催化几丁质形成所必需的酶。研究发现, 几丁质与几丁质合酶不存在于动植物细胞中, 二者都可用作开发新抗真菌药物的有效靶标。几丁质合酶抑制剂多氧霉素(Polyoxins)(15)和尼克霉素

(Nikkomycin)(16)是被研究最多的代表性药物。

多氧霉素和尼克霉素均是几丁质合酶底物的结构类似物, 竞争性抑制几丁质合酶的活性, 从而影响几丁质的生物合成, 抑制真菌的生长<sup>[30]</sup>。研究表明, 多氧霉素易被体内酶降解, 而尼克霉素的侧链会被肽酶水解, 它们的体内活性均不稳定, 故在临床试验中受限。于是这 2 类药物不断地被修饰改造, Ge 等<sup>[31]</sup>将尼克霉素与多氧霉素共同的一个侧链与香豆素结合, 设计出结构新颖的 3-氨基-4-羟基香豆素衍生物, 结果显示出良好的抗真菌活性。

### 1.4 抑制鞘磷脂的生物合成

鞘类磷脂是真菌细胞膜的重要成分, 在真菌发病机制上起非常重要的作用。近期研究表明, 肌醇磷酸鞘氨醇(inositol phosphoceramide synthase, IPC)合成酶在鞘磷脂的生物合成中可以减弱其毒性, 是真菌鞘类磷脂生物合成过程的关键酶。

Aureobasidin A 是从出芽短柄霉分离出来的环状缩酚胺类物质, 对酿酒酵母、白色念珠菌、新型隐球菌显示出良好的抑制活性, 但对曲霉菌没有活性。Tan 等<sup>[32]</sup>研究表明, 纳摩尔浓度的 Aureobasidin A 对 IPC 合成酶起抑制作用, 阻止真菌鞘类磷脂的生物合成。Aeed 等<sup>[33]</sup>研究表明, Aureobasidin A 修饰改造后的结构对念珠菌表现出很强的抑制作用。Mandala 等<sup>[34]</sup>发现结构相类似的 IPC 合成酶抑制剂 Khafrefungin 对白色念珠菌和新型隐球菌的 IPC 合成酶有强抑制作用。目前, 科研团队通过改造和变换氨基酸的序列, 设计、合成一系列新型的 Aureobasidin A 衍生物, 对曲霉菌有很强的活性<sup>[35]</sup>。

### 1.5 核酸合成的抑制剂

氟胞嘧啶(flucytosine, 5-FC)(17)是目前唯一被 FDA 批准上市的氟化嘧啶药物, 它主要通过胞嘧啶渗透酶系统进入真菌细胞, 经胞嘧啶脱氨酶转变为 5-氟尿嘧啶, 由尿嘧啶核苷酸焦磷酸化酶转化为 5-氟吡啶单磷酸, 然后磷酸化并结合到 RNA 中, 从而抑制蛋白质的合成。同时它可以阻断胸腺嘧啶合成酶, 抑制 DNA 合成与核分裂, 导致真菌死亡。它对念珠菌属(除了克柔念珠菌)、隐球菌属和部分暗色真菌等有体内和体外抗菌活性, 大多数丝状真菌缺乏胸苷酸合酶, 因此 5-FC 的有效谱仅限于致病性酵母菌。由于 5-FC 极易产生耐药性, 故极少单独用药, 通常作为辅助治疗。口服吸收良好, 药物半衰期短(2.4~4.8 h), 在脑脊液和眼中浓度高, 以原形从尿排泄<sup>[36]</sup>。

## 1.6 蛋白合成的抑制剂

Tavaborole(18)是2014年被FDA批准上市的氧硼戊环类广谱抗真菌药物,用于治疗由红色毛癣菌和丝虫病引起的趾甲真菌病。该药是一类新型蛋白合成酶抑制剂,能特异地抑制亮氨酸转移核糖核酸合成酶,从而抑制真菌蛋白质合成。它具有很好的甲板渗透性,仅供外用<sup>[37]</sup>。

1969年Sordarin(19)从天麻发酵液中分离得到<sup>[38]</sup>,该化合物可以抑制蛋白的合成,但不阻断人的翻译伸长因子2,由于其结构中3'-R的特殊基团,故具有较强的体外效价和活性<sup>[39]</sup>。目前,至少有22株新菌株可以分离提取出不同的Sordarin类似物<sup>[40]</sup>,而且新的半合成衍生物已合成,具有强抗真菌活性。

## 1.7 微管生物合成的抑制剂

微管由 $\alpha$ 、 $\beta$ 2种类型的微管蛋白二聚体组成,呈长管状细胞器结构,在所有真核细胞中形成高度组织的细胞骨架,其中灰黄霉素是该类药物的代表性药物。灰黄霉素是1939年从灰黄霉素青霉中分离得到的天然产物,是最早的抑菌剂。其结构与鸟嘌呤相似,能竞争性抑制鸟嘌呤进入DNA分子中,干扰真菌DNA合成从而抑制真菌的生长;同时,它与微管蛋白结合,干扰真菌微管组装,抑制有丝分裂。该药对肝脏有毒性,故作用范围仅限于皮肤癣菌,目前主要用于治疗头癣<sup>[41]</sup>。

## 2 抗真菌药物的耐药机制

### 2.1 作用于细胞膜药物的耐药机制

多烯类抗真菌药物两性霉素B和制霉菌素已在临床中使用多年。真菌对此类药物的耐药机制如下:①穿过真菌细胞壁是两性霉素B到达细胞膜的第一道屏障,这种途径可能在耐药菌中发生改变;②麦角固醇含量减少,降低了两性霉素B与细胞膜结合的可能性,并降低了药物对膜的亲和力;③真菌细胞对两性霉素B引起的氧化现象敏感度低<sup>[42]</sup>。

唑类药物虽高效低毒,但长期使用已产生一些耐药菌株,影响抑菌效果。目前其耐药机制主要有:①基因突变降低了靶酶CYP51与药物的亲和力,并且导致靶酶过度表达;②耐药菌中的药物浓度降低,主要途径是过度表达膜上外排泵基因,最重要的外排泵是ABC转运蛋白<sup>[43]</sup>;③代谢途径的改变,导致耐药菌株中ERG3基因突变,致使在细胞的14 $\alpha$ -甲基-3,6-二醇被14 $\alpha$ -甲基类甾醇取代。ERG3基因突变的真菌在细胞膜中缺乏麦角

甾醇,使其对两性霉素B交叉耐药。

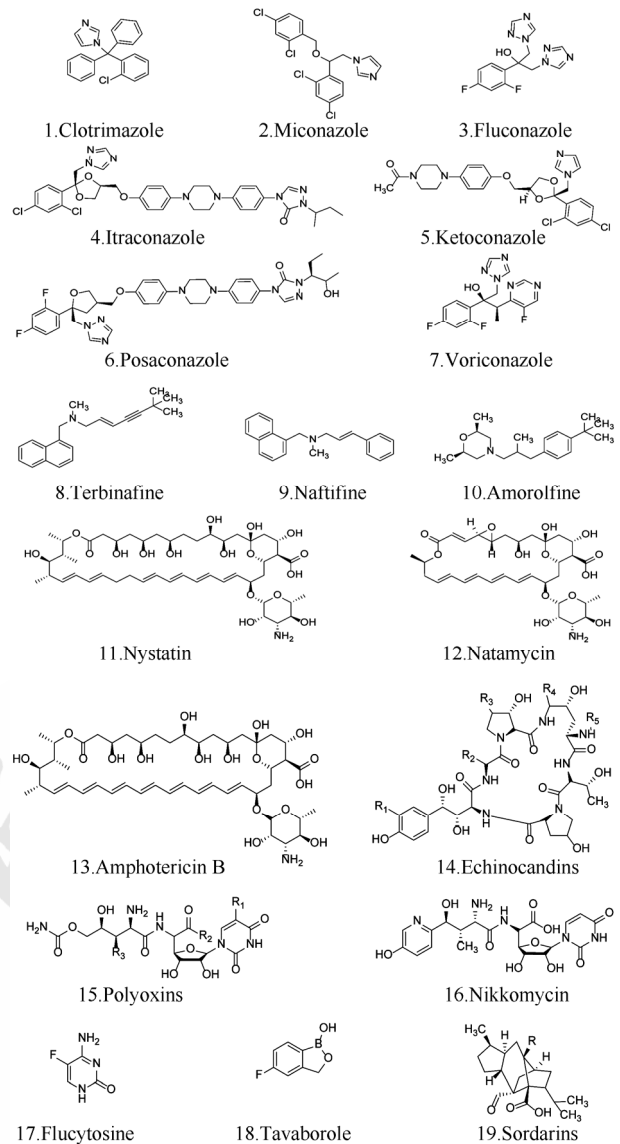


图1 抗真菌药物的结构式

Fig. 1 Structure of antifungal agents

目前关于烯丙胺耐药的报道很少,但已经出现临床皮肤真菌红色毛孢子菌对特比萘芬具有抗性,对该耐药株的SE基因进行测序,结果显示每株都包含1个氨基酸突变L393F<sup>[44]</sup>。

### 2.2 作用于细胞壁药物的耐药机制

棘白菌素类是第一个通过抑制 $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖合成酶而靶向真菌细胞壁的新型抗真菌药物。近期研究表明,FKSI介导的耐药机制与临床耐药性有关<sup>[45-46]</sup>。由FKSI编码的 $\beta$ -(1,3)-D-葡聚糖合成酶的主要催化亚基FKSI(棘白菌素类药物的作用靶点),当菌株的FKSI突变时,其对脂肽类抗菌药物的耐受性提高。临床分离白色假丝酵母菌的耐药菌株,对其检测后发现,点突变集中在FKSI

的 2 个区域(HS), 分别位于相应氨基酸区域的 641~649 位(HS1)和 1 345~1 365 位(HS2)<sup>[47-49]</sup>。当易感菌株的该区域发生突变时, 菌株将产生耐药性。

### 2.3 作用于核酸合成药物的耐药机制

导致对 5-FC 耐药的原因有以下 2 方面, 分别是进入细胞的 5-FC 减少或负责将 5-FC 转化为三磷酸氟尿嘧啶核苷酸的酶失活。单独应用 5-FC 抗真菌治疗, 10%~15%的真菌可产生耐药性。对白色念珠菌的基因组学研究证实, 5-FC 类的耐药性是由特殊菌株的隐性基因决定的, 存在耐药基因 *FCY*(*FCY* 为显性, *fcy* 为隐性)<sup>[50]</sup>。此外, 胞嘧啶渗透酶、胞嘧啶脱氨酶功能缺陷或胸苷酸合酶活性改变也可能产生耐药。

### 2.4 形成生物膜而表现出高度耐药

生物膜是指微生物分泌于细胞外的多糖蛋白复合物, 将自身包裹其中, 于生物表面形成的膜状物。其高度耐药性可能与下列因素有关: ①限制生物膜中的细胞营养, 从而减缓菌株的生长; ②由胞外聚合物基质所形成的膜充当屏障; ③表面诱导性耐药基因的高度表达; ④膜表面上的甾醇出现异常代谢; ⑤细胞的异质性, 导致大量菌丝细胞产生<sup>[51]</sup>。

## 3 抗真菌新药的研发

目前对已上市的抗真菌药物作了大量的结构修饰与改造, 并且经过深入的安全性、有效性评价, 体内、体外模型研究, 有以下几类临床前和临床发展中最有前途的抗真菌化合物, 分别是新型三唑类、葡聚糖合成酶抑制剂、新靶点类化合物。见表 1。

表 1 临床前或临床发展中的抗真菌化合物

Tab. 1 Antifungal compounds in preclinical or clinical development

作用机制	化合物	发展阶段	治疗范围
麦角甾醇生物合成抑制剂	VT1129	I 期临床试验 孤儿药(美国)	隐球菌性脑膜炎
	VT1161	II 期临床试验	外阴阴道念珠菌病 念珠菌病
β-(1,3)-D-葡聚糖合成酶抑制剂	SCY-078	口服制剂-II 期 临床试验 静脉注射-I 期 临床试验	侵袭性念珠菌病 皮肤黏膜念珠菌病
	Biafungin (CD101)	II 期临床试验 孤儿药(美国)	各类念珠菌病 曲霉病
破坏真菌线粒体膜	T-2307	I 期临床试验	念珠菌病 曲霉病
抑制嘧啶的生物合成	F901318	I 期临床试验	侵袭性曲霉病
GPI 锚定蛋白抑制剂	APX001A	II 期临床试验	侵袭性曲霉病 侵袭性念珠菌病 球虫病
未知作用机制	VL-2397	II 期临床试验	侵袭性曲霉病

VT1129 和 VT1161 均属于新型三唑类化合物。在体外, VT1161 对念珠菌 CYP51 的亲合力超过对人体中同源酶体的 1 000 倍以上, 而 VT1129 对隐球菌亚型的亲合力超过对人体中同源酶体的 3 000 倍以上<sup>[52]</sup>。VT1129 对新生隐球菌有良好的抑制活性, 且在小鼠模型中, 该分子对隐球菌性脑膜炎的活性强于氟康唑。该分子已被 FDA 批准为孤儿药, 目前正处于 I 期临床研究中, 主要用于治疗隐球菌性脑膜炎。另外, VT1161 对复发性外阴阴道念珠菌病、耐氟康唑的念珠菌病有很好的治疗效果, 目前完成 II 期临床研究<sup>[53]</sup>。

SCY-078 是一类新型的 β-(1,3)-D-葡聚糖合成酶抑制剂, 其结构不同于棘白菌素类, 它是由松香菌发酵产生的三萜糖苷烯衍生物<sup>[54]</sup>。该化合物对耐棘白菌素的念珠菌和曲霉菌有很好的活性<sup>[55]</sup>, 此外, 它对各种拟青霉菌、与播散性感染有关的真菌也具有良好的活性<sup>[56]</sup>。其 II 期临床研究完成, 目前准备进行 III 期临床研究, 主要治疗侵袭性念珠菌病与皮肤黏膜念珠菌病。

Biafungin(CD 101)是一类新型棘白菌素类衍生物, 其对曲霉菌和念珠菌的活性与卡泊芬净和阿尼芬净的作用相似, 但它的药动学有很大的优势。CD 101 的半衰期(81 h)比阿尼芬净的半衰期(24 h)长约 4 倍, 是迄今作用时间最长的棘白菌素类抗真菌衍生物。该分子具有良好的安全性, 被批准为孤儿药物, 在 2018 年 3 月 1 日完成 II 期临床研究, 临床研究的剂型有外凝胶与外用软膏, 主要用于治疗各类念珠菌病与曲霉病<sup>[15]</sup>。

T-2307 是一种新型的芳基嘧啶类衍生物, 其作用机制不同于目前市场上的其他抗真菌药物。它通过破坏真菌线粒体膜, 从而干扰细胞过程中产生的能量<sup>[57]</sup>。由于真菌与该分子有高亲和力, 所以它可以特异性地选择摄取这种药物。T-2307 已成功用于治疗念珠菌病的 I 期临床研究。

研究显示, 当真菌中嘧啶的生物合成通路被阻断, 则真菌的毒力减弱, 从而发挥抗真菌作用<sup>[58]</sup>。二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)能够催化嘧啶生物合成中二氢乳清酸转化为乳清酸, 它是嘧啶生物合成过程中至关重要的酶。F901318 是一种新型的 DHODH 抑制剂, 通过阻断 DHODH 的活性来抑制嘧啶的生物合成<sup>[15]</sup>。该分子对耐氮唑类和两性霉素 B 的曲霉菌株、青霉菌、皮炎芽生菌以及多育赛多孢等多种致病性丝状真菌具有很强的抗菌活性, 但对接合菌与念

珠菌无活性,可能由于其独特的靶点所致。F901318 目前在 I 期临床研究中获得成功,临床试验的剂型有口服与静脉注射,主要用于治疗侵袭性曲霉病。

APX001A(E1210)是糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidyl inositol, GPI)锚定蛋白的抑制剂,它通过抑制氨基葡萄糖-PI 的肌醇酰化反应来抑制 GPI 的合成,使细胞表面 GPI 锚定蛋白含量水平降低,从而抑制真菌的黏附、菌丝生长以及生物被膜形成等与真菌毒力相关的生命过程<sup>[59]</sup>。该分子对念珠菌、曲霉菌、丝孢菌等具有良好的活性。近期,APX001A 已经被应用于治疗侵袭性曲霉病、侵袭性念珠菌病和球虫病<sup>[60]</sup>,目前 I 期临床研究完成,将启动 II 期临床研究。

VL-2397 是一种用于治疗肺曲霉病的新型抗真菌分子,其抑制真菌细胞的机制尚不清楚,但研究发现,该分子导入真菌细胞需要铁载体转运体 SIT-1 协助。由于哺乳动物细胞中缺乏这种转运体,该进入机制可特异于真菌病原体。VL-2397 对曲霉菌有很强的杀灭作用,但对白色念珠菌或其他念珠菌无活性,已经完成 I 期临床研究,主要治疗侵袭性曲霉病。

#### 4 结语与展望

过去 20 年间,由于大量患者进行器官移植和癌症化疗时造成潜在的宿主免疫功能不全,导致侵袭性真菌感染的发病率和死亡率显著增加。如何选择有效的抗真菌药物,减少其不良反应是治疗的关键,也是未来抗真菌药物研究的方向。

分子生物学、结构生物学、计算化学和组合化学等新科学、新技术逐渐进入抗真菌药物研究和开发的领域,大大加速了抗真菌新药的更新。越来越多的科研工作者利用基因组技术鉴定新的治疗靶点,以及对真菌生存和毒性所需细胞的具体过程进行更深入研究,将有助于寻找和开发新作用方式的化合物。总之,通过真菌基因组学、蛋白质组学、生物信息学和结构生物学等多学科的交叉渗透,再采用计算机辅助药物设计技术进行合理的药物设计,结合以组合化学技术快速大量合成和以高通量筛选技术快速准确筛选,有望能够加快发现特异性强、不良反应少、无交叉耐药性的新型抗真菌药物的速度。

#### REFERENCES

[1] 果崇慧,吴立梅,齐国荣. 氮唑类抗真菌药物研究进展[J].

实用预防医学, 2011, 18(6): 1172-1174.

- [2] XIE F, NI T J H, ZHAO J, et al. Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(10): 2171-2173.
- [3] HAN X Y, ZHONG Y F, LI S B, et al. Synthesis, characterization and antifungal evaluation of novel thiochromanone derivatives containing indole skeleton [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(9): 1411-1416.
- [4] VANDEPUTTE P, FERRARI S, COSTE A T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections [J]. *Int J Microbiol*, 2012, 2012(3): 713687.
- [5] HAN X Y, LI S B, LIANG G C, et al. Synthesis and antifungal activities of *N*-1,3,4-thiadiazol-2-yl-4-oxo-thiochroman-2-yl-formamide derivatives [J]. *Acta Pharm Sin(药学学报)*, 2017(52): 113-119.
- [6] BOSSCHE H V. Biochemical targets for antifungal azole derivatives: hypothesis on the mode of action [J]. *Curr Top Med Mycol*, 1985, 1(1): 313-351.
- [7] KOLTIN Y, HITCHCOCK C A. The search for new triazole antifungal agents [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 1997, 1(2): 176-182.
- [8] FROMTLING R A. Overview of medically important antifungal azole derivatives [J]. *Clin Microbiol Rev*, 1988, 1(2): 187-217.
- [9] 刘昱, 阎澜, 姜远英. 新型抗真菌药物研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2018, 13(2): 105-113.
- [10] GRANT S M, CLISSOLD S P. Fluconazole [J]. *Drugs*, 1990, 39(6): 877-916.
- [11] GRANT S M, CLISSOLD S P. Itraconazole [J]. *Drugs*, 1989, 37(3): 310-344.
- [12] KEATING G M. Posaconazole [J]. *Drugs*, 2005, 65(11): 1553-1567.
- [13] SARAVOLATZ L D, JOHNSON L B, KAUFFMAN C A. Voriconazole: a new triazole antifungal agent [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 630-637.
- [14] 王亚男. 抗真菌药物研究进展[J]. *国外医药(抗菌药物分册)*, 2005, 26(2): 59-63.
- [15] CAMPOY S, ADRIO J L. Antifungals-MyScienceWork [J]. *Biochem Pharm*, 2017(133): 86-96.
- [16] WANG A P, WANG R J, LI R Y. New progress of antifungal agents [J]. *Dermatol Bull(皮肤科学通报)*, 2017, 34(5): 540-550.
- [17] 王爱平, 李若瑜. 系统抗真菌药物概述[J]. *中国药物评价*, 2012, 29(1): 10-13.
- [18] ANDERSON T M, CLAY M C, CIOFFI A G, et al. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(5): 400-406.
- [19] SKLENAR Z, SCIGEL V, HORACKOVA K, et al. Compounded preparations with nystatin for oral and oromucosal administration [J]. *Acta Pol Pharm*, 2013, 70(4): 759-762.
- [20] LALITHA P, VIJAYKUMAR R, PRAJNA N V, et al. *In vitro* natamycin susceptibility of ocular isolates of *fusarium* and *aspergillus* species: comparison of commercially formulated natamycin eye drops to pharmaceutical-grade powder [J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(10): 3477-3478.
- [21] FARID M A, EL-ENSHASY H A, EL-DIWANY A I, et al. Optimization of the cultivation medium for natamycin production by *Streptomyces natalensis* [J]. *J Basic Microbiol*, 2015, 40(3): 157-166.
- [22] ZOTCHEV S B. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(3): 211-223.
- [23] LEMKE A, KIDERLEN A F, KAYSER O. Amphotericin B [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2005, 68(2): 151-162.
- [24] ODDS F C, BROWN A J P, GOW N A R. Antifungal agents: mechanisms of action [J]. *Trend Microbiol*, 2003, 11(6):

- [25] 陈良安. 抗真菌药物的临床应用与进展[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(8): 708-710.
- [26] LIU X H, ZHANG Z H. The action target mechanism of antifungal agents and research advances of novel drugs [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2015(35): 193-202.
- [27] 李婷婷, 朱若华, 蔡光明, 等. 抗真菌药物的研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(16): 1533-1536.
- [28] WALSH T J, PAPPAS P, WINSTON D J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever [J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 225-234.
- [29] MORA-DUARTE J, BETTS R, ROTSTEIN C. Proceedings of the 12th European Congress of clinical microbiology and infectious diseases [C]. 2002.
- [30] DAI M, QIU J P, WANG K. Research on progress of chitin synthase inhibitors as anti-fungi drugs [J]. Bull Sci Technol(科技通报), 2017(33): 71-76.
- [31] GE Z Q, JI Q G, CHEN C Y, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 3-substituted amino-4-hydroxycoumarin derivatives as chitin synthase inhibitors and antifungal agents [J]. J Enzym Inhib Med Chem, 2015, 31(2): 219-228.
- [32] TAN H W, TAY S T. The inhibitory effects of aureobasidin A on *Candida* planktonic and biofilm cells [J]. Mycoses, 2013, 56(2): 150-156.
- [33] AEED P A, YOUNG C L, NAGIEC M M, et al. Inhibition of inositol phosphorylceramide synthase by the cyclic peptide Aureobasidin A [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 496-504.
- [34] MANDALA S M, HARRIS G H. Isolation and characterization of novel inhibitors of sphingolipid synthesis: australfungin, viridifungins, rustmicin, and khafrefungin [J]. Method Enzymol, 2000, 311(4): 335-348.
- [35] WUTS P G, SIMONS L J, METZGER B P, et al. Generation of broad-spectrum antifungal drug candidates from the natural product compound Aureobasidin A [J]. ACS Med Chem Lett, 2015, 6(6): 645-649.
- [36] PAPPAS P G, KAUFFMAN C A, ANDES D R, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(4): 409-417.
- [37] POULAKOS M, GRACE Y, MACHIN J D, et al. Efficacy of Echinocandin and Tavorole: emerging antifungal alternatives for the topical treatment of onychomycosis [J]. J Pharm Pract, 2016, 30(2): 245-255.
- [38] LIANG H. Sordarin, an antifungal agent with a unique mode of action [J]. Beilstein J Org Chem, 2008, 4(31): 1-14.
- [39] HERREROS E, MARTINEZ C M, ALMELA M J, et al. Sordarins: *in vitro* activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42(11): 2863-2869.
- [40] VICENTE F, BASILIO A, PLATAS G, et al. Distribution of the antifungal agents sordarins across filamentous fungi [J]. Mycol Res, 2009, 113(6-7): 754-770.
- [41] ZHU Y J, YU X J, PAN Z Z, et al. Research advances of griseofulvin [J]. J Xiamen Univ(Natur Sci)(厦门大学学报: 自然科学版), 2010(49): 435-439.
- [42] ANDRE B. Antimicrobiol agents: antibacterials and antifungals [M]. Washington DC: ASM Press, 2005: 1265.
- [43] GU J F, WEI Q Y. Resistance mechanisms of fungi and research progress on new antifungal medicine [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2010(18): 303-306.
- [44] OSBORNE C S, LEITNER I, FAVRE B, et al. Amino acid substitution in *Trichophyton rubrum* squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(7): 2840-2844.
- [45] DOUGLAS C M, D'IPPOLITO J A, SHEI G J, et al. Identification of the FKS1 gene of *Candida albicans* as the essential target of 1,3-beta-D-glucan synthase inhibitors [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(11): 2471-2479.
- [46] DOUGLAS C M. Fungal beta(1,3)-D-glucan synthesis [J]. Med Mycol, 2001, 39(Suppl 1): 55-66.
- [47] LAVERDIERE M, LALONDE R G, BARIL J G, et al. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(4): 705-708.
- [48] MILLER C D, LOMAESTRO B W, PARK S, et al. Progressive esophagitis caused by *Candida albicans* with reduced susceptibility to caspofungin [J]. Pharmacotherapy, 2006, 26(6): 877-880.
- [49] PARK S, KELLY R, KAHN J N, et al. Specific substitutions in the echinocandin target *Fks1p* account for reduced susceptibility of rare laboratory and clinical *Candida sp.* isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3264-3273.
- [50] FISHER M C, HAWKINS N J, SANGIARD D, et al. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security [J]. Science, 2018, 360(6390): 739-742.
- [51] HU H, ZHANG Y X. Molecular mechanism of *Candida albicans* biofilm formation and its mechanisms of drug resistance [J]. World Not Antibiot(国外医药抗菌药物分册), 2008(29): 1-6.
- [52] WARRILOW A G S, HULL C M, PARKER J E, et al. The clinical candidate VT-1161 is a highly potent inhibitor of *Candida albicans* CYP51 but fails to bind the human enzyme [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(12): 7121-7127.
- [53] GARVEY E P, HOEKSTRA W J, SCHOTZINGER R J, et al. Efficacy of the clinical agent VT-1161 against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida albicans* in a murine model of vaginal candidiasis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(9): 5567-5573.
- [54] PELAEZ F, CABELLO A, PLATAS G, et al. The discovery of enfumafungin, a novel antifungal compound produced by an endophytic *Hormonema* species biological activity and taxonomy of the producing organisms [J]. Syst Appl Microbiol, 2000, 23(3): 333-343.
- [55] JIMENEZ-ORTIGOSA C, PADERU P, MOTYL M R, et al. Enfumafungin derivative MK-3118 shows increased *in vitro* potency against clinical echinocandin-resistant *Candida* species and *Aspergillus* species isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 1248-1251.
- [56] LAMOTH F, ALEXANDER B D. Antifungal activity of SCY-078 (MK-3118) and standard antifungal agents against clinical non-*Aspergillus* mold isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 4308-4311.
- [57] SHIBATA T, TAKAHASHI T, YAMADA E, et al. T-2307 causes collapse of mitochondrial membrane potential in yeast [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(11): 5892-5897.
- [58] OLIVER J D, SIBLEY G E, BECKMANN N, et al. F901318 represents a novel class of antifungal drug that inhibits dihydroorotate dehydrogenase [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(45): 12809-12814.
- [59] WATANABE N A, MIYAZAKI M, HORII T, et al. E1210, a new broad-spectrum antifungal, suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(2): 960-971.
- [60] WIEDERHOLD N P, NAJVAR L K, FOTHERGILL A W, et al. The investigational agent E1210 is effective in treatment of experimental invasive candidiasis caused by resistant *Candida albicans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(1): 690-692.

收稿日期: 2018-09-21

(本文责编: 沈倩)