

# 第40章 抗真菌药和抗病毒药

# 第一节 抗真菌药

- 真菌
- 结构

# 第一节 抗真菌药

- 真菌(fungus)所致感染一般分为两大类:
- 浅部感染和
- 全身感染。

## 浅部真菌感染:

- 常由各种癣菌引起,
- 主要侵犯毛发、皮肤、指(趾)甲等
- 引起头癣、体癣、股癣、手足癣、甲癣、叠瓦癣、黄癣等。
- 浅部真菌感染发病率高,
- 治疗药物主要为灰黄霉素、制霉菌素或局部应用的咪唑类抗真菌药。

# 全身真菌感染:

- 通常由 白色念珠菌、新型隐球菌、粗球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等引起，
- 主要侵犯内脏器官和深部组织，
- 发病率虽低但危害性大，常可危及生命。
  
- 全身感染治疗药物主要为
- **两性霉素B**
- 及咪唑类、三唑类抗真菌药等。

# 参考 真菌病分类:

- 1. 表层真菌病
- 2. 皮肤真菌病
- 3. 皮下真菌病
- 4. 全身性真菌病
- 5. 机会性真菌病

# 一、全身性抗真菌药

- 两性霉素B amphotericin B
- 氟胞嘧啶 Flucytosine
- 咪唑类、三唑类

# 两性霉素B amphotericin B

- 由链霉菌属的需氧型放线菌 (streptomyces nodosus) 培养液中提取而得,
- 是一种多烯类全身抗真菌药,

# [药动学]

- 口服及肌注均难吸收，
- 一次静脉滴注，有效浓度可维持24小时以上，
- 蛋白结合率大于90%，
- 不易进入血脑屏障，
- 消除缓慢，血浆 $\sim$ 约24 $\sim$ 48h。
- 约3% $\sim$ 5%以原形经尿排泄。

# [抗菌作用与用途]

- 系广谱抗真菌药，
- 对多种深部真菌
- 如新型隐球菌、白色念珠菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、
- 皮炎芽生菌、孢子丝菌、曲霉菌、毛霉菌具有良好的抗菌作用，

## [抗菌作用与用途]

- 高浓度有杀菌作用，
- 可首选用于治疗由上述真菌引起的内脏或全身感染。

# [抗菌作用与用途]

- 其能选择性地与真菌细胞膜的固醇部分结合，
- 在细胞膜上形成孔道，
- 增加细胞膜通透性，导致细胞内许多小分子物质外漏，造成细胞死亡。
- 细菌的细胞膜不含固醇，故对细菌无作用。

## ■ [不良反应]

- 静脉滴注不良反应较多，
- 主要为发热、寒颤，有时有呼吸困难，血压下降。
- 较长期用药约80%以上患者可出现氮质血症，如蛋白尿、管型尿、血尿、血尿素氮或肌酐值升高，为剂量依赖性及一过性。

## ■ [不良反应]

- 此外，还常见红细胞性贫血，头痛、恶心、呕吐、全身不适、体重下降，注射局部静脉炎等。
- 偶见血小板减少或轻度白细胞减少。
- 使用时，应注意心电图、肝肾功能及血象变化。

# 氟胞嘧啶 Flucytosine

- 又称5-氟胞嘧啶
- 与化疗药物5-氟尿嘧啶相似。

# 氟胞嘧啶----抗菌作用(抗菌谱)

- 较amphotericin B 窄。
- 对隐球菌属、念珠菌属和球拟酵母菌具有较高抗菌活性；
- 对着色真菌、少数曲霉菌属有一定抗菌活性；
- 对其他真菌的抗菌作用均较差。

# 氟胞嘧啶----抗菌作用机制

- 通过真菌细胞的胞嘧啶渗透酶 (**cytosine permease**) 被摄入真菌细胞内。
- 在胞嘧啶脱氨酶作用下去氨基转化为活性产物 5-氟尿嘧啶。人体细胞缺乏将本药代谢为5-氟尿嘧啶的酶，对人体的细胞代谢影响较小。
- 5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似，替代尿嘧啶参与真菌核酸代谢，从而干扰**DNA**和**RNA**的合成。

# 氟胞嘧啶-----耐药性

- 真菌（尤其单用时）易产生耐药性。
- 与两性霉素B和唑类抗真菌合用有协同作用：
  - 可能与两性霉素B 损伤细胞膜使本药更易进入真菌细胞内有关；
- 本药和唑类抗真菌药合用也可产生协同作用。

# 氟胞嘧啶----体内过程

- 口服吸收迅速完全，吸收率可达**80%**。
- 蛋白结合率低，体内分布广泛
- 跨膜穿透力强，易穿透血脑屏障。
- 约**80%~90%**以原形从尿中排出。
- $t_{1/2}$ 为**3~6 h**，肾功能不全者可延长，无尿患者 $t_{1/2}$ 可达**85 h**。
- 本药可经血液透析排出体外。

# 氟胞嘧啶---临床应用

- 主要用于念珠菌、隐球菌和其他敏感真菌所引起的肺部感染、尿路感染、败血症、心内膜炎等的治疗。
- 其疗效不如两性霉素 B。
- 临床上不宜单用，常与两性霉素合用。

# 氟胞嘧啶----不良反应及其注意事项

- 皮疹及胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻、腹痛）
- 骨髓抑制：白细胞减少、血小板较少、贫血等
- 肝肾损伤：血清转氨酶升高（5%）、肾脏损伤
- 致畸作用：孕妇及哺乳期妇女不宜使用
- 老年和肾功能减退患者需减量应用
- 氟胞嘧啶过量时应予以洗胃、催吐、补充液体
- 加速排泄，必要时采用血液透析

# 唑类（ azoles ）抗真菌药

- 此类抗真菌药包括两大类：
- 咪唑类和三唑类，
- 均具有相同的抗菌谱及作用机制。

# 唑类抗真菌药的共同特点:

1. 抗菌谱广，  
对浅部真菌和深部真菌均有效。  
抗菌机制相同。
2. 真菌对唑类抗真菌药很少产生耐药性。

**3. 在肝代谢，抑制人的细胞色素P-450酶系统，其结果：**

**(1) 干扰肾上腺激素和性腺激素的生物合成，因而用药者可出现男子乳腺发育、妇女不孕、月经异常等；**

**(2) 影响其他药物代谢。**

#### 4. 不良反应相同：

轻微胃肠不适、肝功异常、影响其他药物和(或)体内甾醇类生物活性物质的作用。

# 唑类抗真菌药的不同点

1. 有些唑类 全身用药毒性反应众多，临床仅能用作局部用药。
2. 与咪唑类比，三唑类在体内代谢较慢；对真菌细胞色素**P450**酶的选择性较高；对人的毒性作用较小；疗效较好。
3. 各药的药理学特征有所不同，临床用途和特征有所差异。

# 唑类抗真菌药的抗菌机制

为选择性抑制真菌 甾醇-14 $\alpha$ -去甲基酶

(sterol- 14-  $\alpha$  -demethylase, 一种细胞色素P450酶)，使细胞膜麦角固醇合成受阻，细胞膜屏障作用障碍。

甾醇-14-去甲基酶受抑，14 $\alpha$ -甲基甾醇在真菌细胞内浓集而损伤真菌的一些酶（如ATP酶、电子转运有关的酶）的功能。

# 酮康唑 ketoconazole

- 酮康唑为咪唑类、合成的广谱 抗真菌药
- 化学结构:

# 酮康唑 ketoconazole

- 对全身、浅部病的致病真菌均具抗菌活性。

# 酮康唑 ketoconazole

- 它能选择性抑制真菌微粒体细胞色素P450依赖性的**14-a-去甲基酶**，
- 使不能合成细胞膜 麦角固醇，并导致14-a-甲基固醇蓄积。
- 这些甲基固醇干扰磷脂酰化偶联，损害某些膜结合的酶系统功能，如ATP酶和电子传递系统酶，从而抑制真菌生长。

- 口服吸收因人而异，
- 由于其溶解要求酸性环境，同时服H<sub>2</sub>受体阻断剂和抗酸药可降低其生物利用度，但饮食对血药峰浓度影响不大，
- 血浆蛋白结合率约84%，
- t<sub>1/2</sub> ~为7-8h，且随剂量增加而延长。
- 不易透过血脑屏障，
- 但可有效到达角化细胞，
- 阴道液浓度与血浆中相同。

- 口服酮康唑 广泛用于 治疗多种表皮及全身性真菌感染，
- 但对免疫抑制者及脑膜炎患者效差，
- 对深部真菌感染疗程长、起效慢。
- 对严重的、迅速发展的真菌病者可用伊曲康唑代替酮康唑。

- 不良反应 常见恶心、厌食和呕吐且与剂量有关，与食物同服、睡前服用或分次服用可减轻反应。
- 约4%患者可产生过敏性皮疹，
- 2%有瘙痒症。

- 酮康唑抑制人的甾醇生物合成，
- 可导致严重的内分泌系统障碍，如抑制睾丸酮的合成，产生抗雄激素作用，
- 还常见一过性转氨酶升高，偶见严重肝毒性。
- 另外，怀孕、哺乳妇女应 禁用。

# 伊曲康唑 itraconazole

- 为三唑类，与酮康唑结构相关。
- 口服给药，
- 副作用较酮康唑小，而抗菌谱略广。
- 其抗真菌机制与酮康唑也相似。

# 伊曲康唑 itraconazole

- 伊曲康唑血药浓度因人而变化较大，
- 血浆蛋白结合率大于 90%，组织中结合也高，
- 皮肤中浓度高于血浆4倍，
- 停药后皮肤有效治疗浓度仍可持续 2—4周。
- 尿、脑脊液中几乎检测不出原形药物及代谢物。
- 伊曲康唑在肝内代谢，羟化代谢物仍具生物活性，且血中羟化代谢物药浓较母体药物高约2倍，
- 稳态血药浓度数天后才达到， $t_{1/2}$ 约30h。

- 伊曲康唑对治疗非脑膜炎性组织胞浆菌病优于酮康唑。
- 也用于不能耐受碘类的皮肤孢子丝菌病者，
- 还可用于治疗口咽部、食管或阴道念珠菌病，
- 以及甲癣、灰黄霉素耐药癣病及广泛的杂色曲菌癣病。
- 每天200mg耐受较好。

- 伊曲康唑
- 不良反应为恶心、呕吐，
- 偶见肝毒性或皮疹而中断服药，
- 大多数副作用可通过减少剂量而缓解。

# 氟康唑 fluconazole

- 为一双三唑类衍生物。
- 胃肠道吸收完全，且生物利用度不受食物及胃液酸度的影响。
- 90%由肾排出， $t_{1/2}$ 为25~30 h。
- 氟康唑可迅速分布于体液、痰和唾液中，
- 脑脊液中浓度为血浆浓度的50%-90%。

# 氟康唑 fluconazole

- 氟康唑为广谱抗真菌药，
- 抗菌谱与酮康唑相似。
- 体外抗真菌作用不及酮康唑，
- 但其体内抗真菌作用比酮康唑强10-20倍。

- 临床用于治疗念珠菌病 (食管、口腔、阴道)。
- 对使用两性霉素B已控制隐球菌脑膜炎的AIDS患者，选用氟康唑以预防隐球菌脑膜炎复发。

- 治疗粗球孢子菌脑膜炎比用鞘内注射两性霉素B发病率更低，而对其他形式的粗球孢子菌效不及伊曲康唑。
- 氟康唑对荚膜组织胞浆菌病，皮炎芽生菌病、申克孢子丝菌病和癣病也有对抗效，但疗效看来低于伊曲康唑。

## (二) 表浅部抗真菌药

- 灰黄霉素

- **griseofulvin**

- 为口服、

- 抗浅表真菌 抗生素。

- 该药为脂溶性，

- 实际上不溶于水。

- 口服该药可沉积于皮肤的角质层及毛发、指(趾)甲新生的角质部分，从而抵抗真菌的入侵，因此新长出的头发、指甲即无癣菌。
- 染有真菌的角质蛋白代谢脱落后，即被新的正常的组织所取代。
- 其大部分在肝内代谢为6-甲基灰黄霉素。

- 灰黄霉素对各种皮肤癣菌如小孢子菌属、皮癣菌属和毛癣菌属等具有较强的抑制作用，
- 而对细菌及其它真菌无效。
  
- 灰黄霉素阻止微管蛋白聚合而破坏有丝分裂时纺锤体的形成，从而抑制真菌有丝分裂。
- 虽然与秋水仙碱、长春花生物碱类相似，但与微管蛋白结合位点不同。

- 临床主要用于治疗皮肤、头发和指(趾)甲感染。
- 对甲癣虽有效，但疗程长，约6个月—1年，病人不易耐受，可选用伊曲康唑。
- 由于很高剂量的灰黄霉素在实验动物中有致癌、致畸作用，故对局部用药有效的不严重感染不应使用灰黄霉素治疗。
- 灰黄霉素对皮下或深部真菌感染无效。

# 特比萘芬 Terbinafine----抗真菌作用

- 为丙烯胺类抗浅部真菌药，
- 对浅部真菌如皮肤真菌、曲霉菌、皮炎芽白菌、荚膜组织胞浆菌有杀菌作用。
- 体外抗皮肤真菌活性：
- 比ketoconazole强20~30倍，比itraconazole强10倍。

# 特比萘芬 Terbinafine----抗真菌作用

- 抗菌机制：抑制真菌合成麦角固醇的关键酶---角鲨烯环氧化酶（squalene epoxidase）。
- 麦角固醇是真菌细胞膜的重要成分，麦角固醇合成受阻，真菌细胞膜的屏障功能障碍；此外，角鲨烯环氧化酶受抑，甾醇角鲨烯在真菌细胞内浓集，而对真菌产生毒性作用。

# 特比萘芬 Terbinafine----体内过程

- 口服吸收良好，
- 因肝脏首过效应，进入血循环的量约为**40%**。
- 血浆蛋白结合率高达**99%**。
- 广泛分布全身各组织，连续用药皮肤中药物浓度比血药浓度高**75%**，
- 且在皮肤、甲板 and 毛囊等组织可长时间维持较高浓度。

# 特比萘芬 Terbinafine----体内过程

- 代谢：在肝代谢，代谢物从肾排出；
- 对肝药酶无明显影响。
- $t_{1/2}$ ：开始用药 $t_{1/2}$ 约为12 h，
- 达稳态血药浓度时，其 $t_{1/2}$ 大大延长，可达200 h以上；
- 肝、肾功能不全者 $t_{1/2}$ 延长。

# 特比萘芬 Terbinafine----临床应用

- 适应证与疗效： 对皮肤癣菌引起的甲癣、体癣、手癣、足癣疗效较好，比 **griseofulvin**和**itraconazole**疗效好。
- 对酵母菌和白色念珠菌引起的癣病无效。
- 治疗指甲真菌病**12**周，治愈率可达**90%**。
- 用法：可外用也可口服。

# 特比萘芬 --- 不良反应与药物相互作用

- 不良反应发生率低，约5%~10%，
- 且较轻微，主要有胃肠反应，
- 其次于皮肤瘙痒、皮疹等，很少引起肝损伤。
- **Rifampin**可降低**terbinafine**的血药浓度，
- **cimetidine**可增高其血药浓度。

## 二、局部应用抗真菌药

- 局部治疗
- 可用于许多表浅真菌感染，如皮癣病、念珠菌病、
- 杂色曲菌癣、毛孢子菌属、黑质癣和真菌性角膜炎。

# 克霉唑 Clotrimazole

- 为广谱抗真菌药，对浅表真菌及某些深部真菌均有抗菌作用。
- 口服吸收差，治疗深部真菌感染效果不如 **amphotericin B**。
- 静脉给药不良反应重多。
- 因此本药仅局部用于治疗浅部真菌病和皮肤、黏膜念珠菌感染。

# 克霉唑 clotrimazole

- 应用于完整皮肤吸收低于0.5%，
- 阴道吸收为3%-10%，药物应用后阴道内抗菌浓度可持续3天。
- 少量吸收的药物在肝代谢，胆汁排泄。
- 制剂有1%乳剂、洗剂、溶液及 10mg口含片，
- 口含片仅用于口腔念珠菌病。

■ 咪康唑

**miconazole**

# 咪康唑 Miconazole

- 为广谱抗真菌药。
- 口服吸收差，
- 血浆蛋白结合率为**90%**。
- 在肝代谢灭活，
- $t_{1/2}$ 为**20~24 h**。

# 咪康唑 ---- 临床用途

- 局部应用：
- 皮肤、黏膜真菌感染，疗效优于克霉唑和制霉菌素
- 口服应用：轻度食管真菌感染。

# 咪康唑 Miconazole----临床用途

- 静脉注射：
- 作为**amphotericin B**无效或不能耐受时的替代药，用于治疗多种深部真菌感。
- 鞘内给药：
- 可用于治疗真菌性脑膜炎。

# 咪康唑 Miconazole----不良反应

- 全身用药不良反应较多，
- 可引起恶心、呕吐、腹泻、头晕、皮疹、贫血、血小板减少等。
- 静脉注射可引起畏寒、发热、心律不齐、血栓性静脉炎等。

# 制菌霉素 Nystatin

- 为多烯类抗生素，
- 其抗真菌作用、机制和毒性均与**amphotericin B**（两性霉素B）基本相同，毒性更大。
- 白色念珠菌

# 制霉菌素 Nystatin

- 对念珠菌、隐球菌等真菌和阴道滴虫有抑制作用。
- 对念珠菌的抗菌作用较强，且不易产生耐药性。
- 口服吸收很少，
- 对全身真菌感染无治疗作用。
- 口服可用于治疗胃肠道真菌感染。

# 制霉菌素 Nystatin

- 注射用药毒性大，
- 临床上局部用于治疗皮肤、口腔等浅表部位的念珠菌感染和阴道滴虫病。
- 口服后可发生恶心、呕吐、腹泻等；
- 局部应用可引起皮炎。