

不经过 H_2Se 而直接进入代谢途径的硒化物,在体内提供大量甲基化硒代谢物来发挥其抗癌作用的。1,4-亚苯基-硒基氰酸盐就是这样一种新一代药物原型,抗癌活性高,但毒性低,作用也持久。对一甲氧基苯硒和苯基-硒基氰酸盐也均发现有较强的抗癌活性,^[21-23]有着很好的发展前景。这种从硒的代谢及抗癌机理方面开发高效低毒的有机硒抗癌物的方法将是今后研究的主要方向,也是最有希望的一种方法。

五、结语

经多年研究,硒的抗癌作用已被肯定,在其抗肿瘤机理方面已积累了许多资料,实验方法和手段不断提高,尤其是有机硒的研究进展令人鼓舞。临床药理学研究已表明硒可以作为放疗和化疗的辅助剂。随着深入的研究,相信硒完全可以被合理运用于人类癌症的防治,降低人类肿瘤的发病率和死亡率。

参 考 文 献

[1] 李瑛. 河北医药, 1987, 9(6): 349

- [2] 李正祥. 中国医院药学杂志, 1990, 10(11): 512
 [3] Mills. GC. J. Biochem, 1957, 223: 187
 [4] Chowck et al. J. Nutr, 1974, 104: 444
 [5] 梁后杰. 中华消化杂志, 1990, 4(10): 215
 [6] 胡锦涛. 药学通报, 1988, 23(4): 203
 [7] Weisberger. Blood, 1956, 11: 11
 [8] 马冠生. 肿瘤, 1992, 12(6): 272
 [9] Milner JA. Cancer Res, 1981, 41: 1852
 [10] 苏诚玉. 甘肃医院, 1989, (5): 300
 [11] 薛少安. 西北药学杂志, 1989, 4(2): 13
 [12] 田鸿生. 肿瘤防治与研究, 1986, 23: 123
 [13] 马冠生. 肿瘤, 1991, 11(5): 221
 [14] 杨光圻. 生理科学进展, 1989, 20(2): 190
 [15] Nelson AA et al. Cancer Res, 1943, 3: 250
 [16] 张晓燕. 国外医学卫生学分册, 1990, 1: 17
 [17] 张廷雨. 肿瘤, 1991, 11(5): 221
 [18] 薛少安. 陕西师大学报自然科学版, 1991, 19(1): 43
 [19] IP. C. and Ganther. Carcinogenesis, 1988, 9: 1481
 [20] Wilson. Biochem pharm, 1992, 43(5): 1137
 [21] Taraka et al. Cancer Res, 1985, 76: 462
 [22] Bagoumg EL et al. Camcer Res, 1935, 45: 3631
 [23] Reddy et al. Cancer Res, 1987, 47: 5901

抗真菌药40年的回顾与展望

解放军总医院皮肤科(北京 100853) 虞瑞尧

在50年代初抗真菌药只有水杨酸, 苯甲酸, 乳酸, 龙胆紫, 碘酊等几个外用药。随着时代发展, 医学科学的进展, 不论是浅表真菌病, 还是深部真菌病的发病率均有明显的增长, 加上条件致病菌感染的出现, 医学上真菌病的发病率迅猛上升。回顾40年来抗真菌药的迅速发展, 确实取得了长足的进步; 展望未来又有许多疗效高, 毒性小的抗真菌药问世, 展示了抗真菌药开发无限美

好的前景。作者对近代开发的外用和全身用的抗真菌药已作了初步的介绍。^[1,2]本文侧重于介绍正在开发的新一代抗真菌药。

一、真菌病的概貌

凡是由真菌(Fungus又称霉菌, 俗称癣菌)引起的皮肤(包括皮肤附属器)、粘膜、皮下组织和内脏感染称为真菌病。人类数百年来习惯把皮肤真菌病统称为癣。真菌病可以分为以下三大类:^[2]

- (一)浅表真菌病
- (二)深部真菌病
- (三)条件致病菌^[45]

真菌有 300,000 余种,但侵犯人类,使人类致病的只有 200 余种。平时不致病或很少致病的真菌(外源性)或者本来就寄生于人体的真菌(内源性)在机体免疫受损情况下成为致病菌而引起的真菌病称为条件性真菌病,又称机会性真菌病,最常见的有:念珠菌病、隐球菌病和曲霉菌病。

二、抗真菌药主要作用机制^[3]

(一)真菌细胞与人类细胞的主要区别(表 1):

表 1 真菌细胞与人类细胞的主要区别

	细胞壁	细胞膜主要组分	细胞营养
真菌	有	麦角固醇	主要为选择性吸收
人类	无	胆固醇	有选择性吸收,也有细胞运输

从表 1 中可以看出真菌细胞与人类

有两点至关重要的区别:真菌细胞除有细胞膜之外,还有非常坚硬强厚的细胞壁。它给抗真菌药的治疗带来很大的不便。当今人们已研制出一种专门作用于真菌细胞壁的抗真菌药。人类细胞膜的主要组分为胆固醇,而真菌细胞膜的主要组分为麦角固醇,人们利用这一重要区别研制出一系列专门作用于麦角固醇,而不作用于胆固醇的抗真菌药。

(二)抗真菌药作用于真菌细胞的不同部位:^[6]

有的抗真菌药的作用机理不详,如碘化钾,而多数抗真菌药知道其作用机理:有的作用于细胞核,有的作用于细胞膜,有的作用于细胞壁(图 1)。

(三)真菌细胞麦角固醇的合成步骤^[7]

当今许多抗真菌药主要作用于真菌细胞膜上,但它们的作用部位有所不同,因此对真菌细胞膜上主要成份麦角固醇的合成应有进一步的了解(图 2)。

从图2中可以看出,唑类抗真菌药与细胞

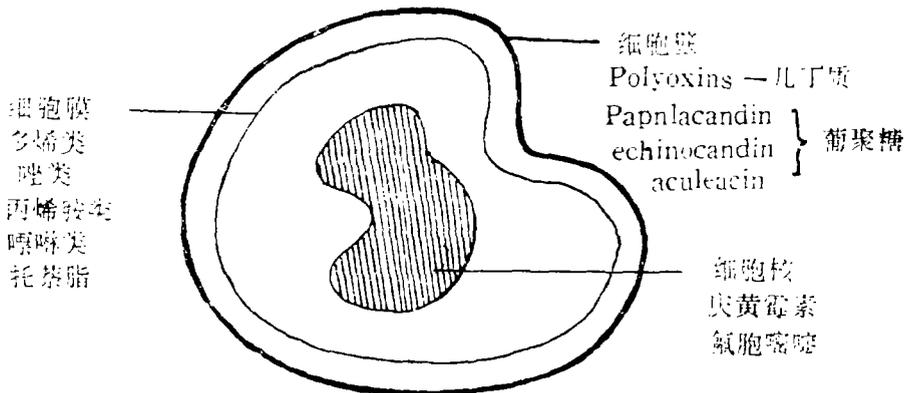


图1 抗真菌药作用不同部位示意图

色素P450结合阻断了14a基作用,阻止了麦角固醇的合成,因为有细胞色素P450的参与,因而与肝脏毒性,血清睾酮水平降低有关。而丙烯胺类抗真菌药作用过程中与细胞

色素P450无关,故肝脏毒性小,不影响血清睾酮水平。

三、40年来抗真菌药大量涌现^[8]

大量局部或全身用抗真菌药都是近40年

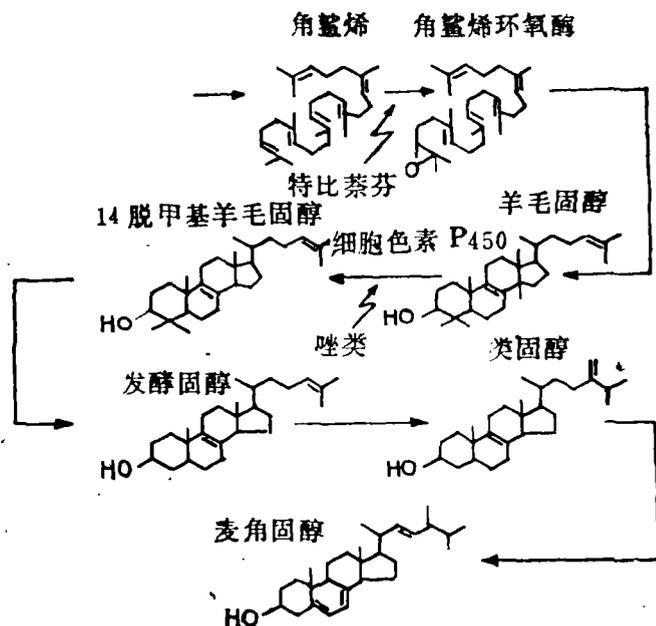


图2 真菌细胞膜上麦角固醇合成步骤图

来问世的(表 2)。

表 2 抗真菌药一览表

抗生素类	氟康唑
多烯类	噻康唑
两性霉素B1957	硫康唑
制霉菌素	布康唑
匹马霉素(natamycin)	酮康唑
其它	三唑类
灰黄霉素1938	特康唑(terconazole)
化学合成类	氟康唑1980
硫氨基甲酸脂类	伊曲康唑(itraconazole)
托萘脂(tolnaftate)	威苯唑(vibunazole)
唑类 咪唑类	丙烯胺类
克霉唑1969	萘替芬(naftifine)
咪康唑1967	特比萘芬(terbinafine)
益康唑1974	吗啉类
异康唑	阿莫罗芬(amorolfine)
奥昔康唑(oxiconazole)	其它
联苯苄唑(bifonazole)	氟胞嘧啶
奥木康唑(omoconazole)	环吡酮胺(ciclopiroxolamine)
芬替康唑(fenticonazole)	

从表2中可以看出50年代两性霉素B和灰黄霉素问世,60~70年代研制出一系列唑类抗真菌药,80~90年代是三唑类抗真菌药大批被发掘的年代,近代才开发出丙烯胺类抗真菌药。在整个抗真菌药中唑类是抗真菌药中的大家族,而且还有充分开发的余

地,有一批新药正在研制中。

四、正在研究开发的新抗真菌药

人们致力于开发更多,更好,疗效高,毒性小的抗真菌药。作者从各种材料中能找到正在研究开发的抗真菌药有:

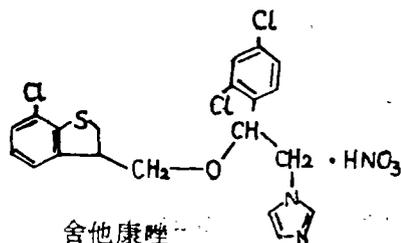
1. Bodey 指出正在开发的唑类抗真菌药^[9]
 saperconazole(沙波康唑) NND-318 Du P 860
 electrazole(BAY R 3783,电康唑) SDZ 89-485
2. 1987年巴塞罗那会议上推荐的抗真菌药^[10]
 ambruticin(两性霉素B衍生物)
 hamycin(汉霉素) saramycetin(沙拉霉素)
3. “真菌病化疗”一书中所推荐的抗真菌药^[6]
 SCH 39304(SM 8688) ICI 195,739 SDP 87-469
 pradimycin(BMY 23767,帕地霉素) Nikkomycin(尼克霉素)
4. 作用于细胞壁的抗真菌药^[6]
 cilofungin(LY 121019,睫状真菌素) papulacandin
 echinocandin B(棘球白素B) polyoxins(多奥兴) aculeacin
5. 日本学者提出的抗真菌抗生素^[11]
 benanomicin B(贝诺霉素B) TAN 950 A RI 331
 cispentacin(FR 109615) aureobacidin A
6. 杂志上发表的新抗真菌药
 sertaconazole(舍他康唑) butenafine(布特奈芬)

因为新待开发抗真菌药种类繁多,篇幅有限,只能在每一大类中列举1~2个具有代表性新药作些介绍,以展示抗真菌药开发的美好前景。

(一) 唑类抗真菌药

1. 咪唑类

舍他康唑(sertaconazole, FI-7045, CAS 99592-32-2)



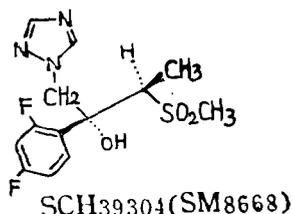
舍他康唑为咪唑类抗真菌药,为硝酸盐。它具有广谱抗真菌活性,此外对G⁺菌也有活性。Ferrer国际公司的商品名为dermofter, Ferres公司Robert药厂商品名为zalain,为2%乳膏,外用, bid,广泛用于皮肤、粘膜真菌感染。II期临床试验结果证明它对花斑癣念珠菌病皮肤真菌病有效。III期临床结果证明其安全性良好,疗效优于咪康唑,它还适用于治疗阴道念珠菌病,预防咽喉部念珠菌感染。它已在西班牙上市。

Alomar等^[12]用2%舍他康唑霜与2%咪康唑霜做多中心、双盲试验治疗皮肤真菌病。2%舍他康唑霜外用, bid, 治疗浅表真菌病317例,2%咪康唑霜外用, bid, 治疗浅表真菌病314例。治疗结果临床治愈率各为95.6%和88.1%。真菌镜检及培养结果阴性各为98.6%和91.7%。临床和真菌阴转

舍他康唑均优于咪康唑，而且有显著统计学差异。

2. 三唑类

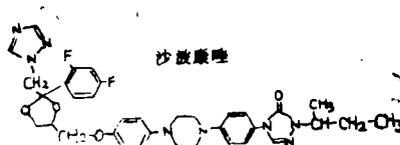
SCH 39304(SM 8668)



SCH 39304是由美国先灵葆雅(Schering Prough) 公司开发的一种广谱三唑类抗真菌药。它来自日本的住友(Hyogo)公司。它既可口服,肠道外给药,也可外用。体外抗菌性显示它可抗酵母菌、皮肤真菌和各种条件致病菌。其抗菌活性与氟康唑相似。它口服后吸收快,半衰期长,为氟康唑的 2.5 倍。对许多真菌感染的动物模型显示其疗效优于氟康唑和酮康唑。

Parmegiani [13]等口服和外用SCH 39304 观察对动物模型阴道和皮肤浅表真菌感染的疗效,并与氟康唑、咪康唑作对照。SCH39304 与氟康唑外用治疗豚鼠石膏样毛癣菌感染, bid,共 10 天。在培养阴转、临床症状消失方面均比氟康唑强 5~8 倍,而采用SCH 39304 和氟康唑口服, bid,10天,在损害减轻上有极显著的疗效差异,比氟康唑强 20 倍,对仓鼠白色念珠菌阴道感染治疗SCH 39304 口服 1.6mg/kg,4 天,所有仓鼠均治愈比氟康唑强 4 倍。用阴道内治疗仓鼠念珠菌感染,8 天,SCH 39304 比氟康唑强 2 倍。用低浓度SCH 39304 治疗仓鼠阴道念珠菌病比咪康唑强 8 倍。

沙波康唑(saperconazole, K66905)



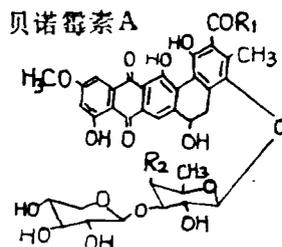
沙波康唑是由比利时 Janssen 公司研制的亲脂性三唑类抗真菌药^[14]。它与伊曲康唑是姐妹药,其结构与伊曲康唑一样,只是把苯环上的二丁氯原子改成二氟原子。化学分子的改动提高了其抗菌活性和临床疗效。Van Cutsen 1988 年对 1000 余株念珠菌、隐球菌、糠秕孢子菌、曲霉、皮肤真菌、双相菌和暗色孢霉的体外试验证明它有强有力的广谱抗菌活性。

Franco等^[15]对 30 例真菌病进行临床疗效观察。其中 13 例孢子丝菌病,8 例着色芽生菌病,9 例副球孢子菌病,13 例孢子丝菌病和 9 例类球孢子菌病口服沙波康唑 100mg/d,2 例类球孢子病,8 例着色芽生菌病口服沙波康唑 200mg/d,平均真菌阴转时间孢子丝菌病为 3.5(2~6)月,类球孢子菌病为 4.6(3~6)月,着色芽生菌病为 9(5~12)月。经 14 和 16 个月随访无 1 例复发。初步结论是沙波康唑治疗孢子丝菌病、类球孢子菌病和着色芽生菌病有效。特别对着色芽生菌病效果更好。

(二)抗真菌抗生素

日本学者在抗真菌抗生素的开发上作出了重大的贡献。

1. 贝诺霉素A(benanomicin)^[11]



贝诺霉素 A 是从马杜拉放线菌属(*actinomadura*)中提取出来的一种抗生素,它与帕地霉素 A(*pradimicin A*)同属一属。贝诺

霉素 A 的 R_1 为 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$, 而帕地霉素

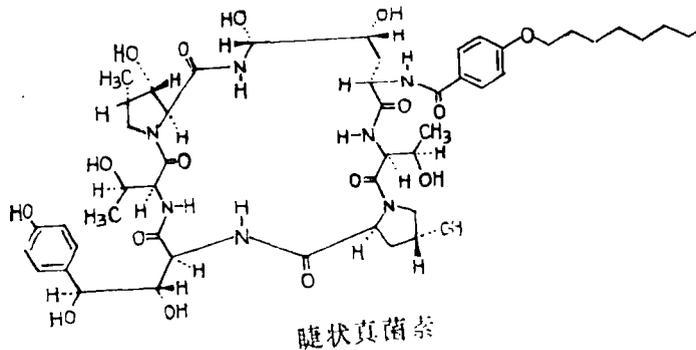
A 的 R_1 为 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$, 而 R_2 为 NHCH_3 。它为褐红色抗生素。具有高效、广谱抗菌活性,能抗主要致病性真菌。经胃肠道外给药,可以治疗健康鼠和白细胞减少鼠全身和呼吸道白色念珠菌、烟曲霉、新型隐球菌感染。其作用为杀真菌性。它可以将鼠感染的肾细胞中和肺细胞中的曲霉消灭掉。在实验动物试验中对贝诺霉素 A 耐受良好。主要从肾脏排泄。鼠的半衰期约为 2 小时。它对哺乳动物细胞无毒性。其杀真菌作用机理为贝诺霉素 A

与真菌细胞结合后使真菌细胞的钾离子和三磷酸腺苷酶漏出。导致真菌细胞死亡。虽然它对白色念珠菌,烟曲霉在体外试验显示为中度抗菌活性,但其毒性低,比毒性大的多烯类大分子抗真菌药有明显的优越性。

(三) 作用于真菌细胞壁的抗真菌药^[6]

真菌细胞壁是新抗真菌药的极好靶器官,抑制真菌细胞壁是抗真菌药开发的新途径。作用于真菌细胞壁的抗真菌药可分两类:一类是抑制真菌细胞壁的几丁质(*chitin*),它们有多奥兴(*polyoxin*)、尼克霉素(*nikkomycin*)。一类是抑制真菌细胞壁 1,3 β -葡聚糖合成酶,它们有睫状真菌素(*cilofungin*),棘球白素 B(*echinocandin B*), *papulacandin*, 和 *aculeacin*。

1. 睫状真菌素^[17](*cilofungin*)



睫状真菌素是从棘球白素 B 演化而来,是一种生物半合成衍生物。它们保持着棘球白素 B 抗白色念珠菌的特性,但较少毒性。睫状真菌素在鼠静脉给药其 ID_{50} 为 292mg/

kg,兔为 125~180mg/kg。它毒性很小。它的作用机理是选择性抑制真菌细胞壁上 1,3 β -葡聚糖的合成,而不影响几丁质的合成。它的抗菌谱窄,只抗白色念珠菌和热带

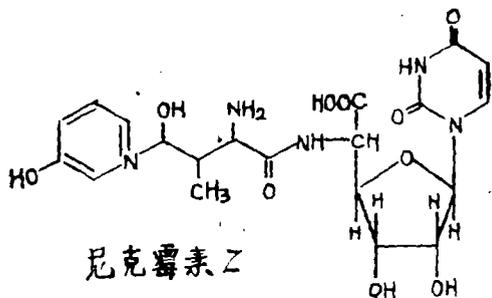
念珠菌,其敏感性与两性霉素B相仿。对其念珠菌效果较差。对1047株白色念珠菌的 MIC_{50} 、 MIC_{90} 分别为 $0.63\mu\text{g/ml}$ 和 $0.27\mu\text{g/ml}$ 。

Smith等^[18]对睫状真菌素与酮康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶和两性霉素B从临床病人中分离出来的102株念珠菌属作体外试验比较。48小时后所有白色念珠菌、热带念珠菌、副热带念珠菌如光滑念珠菌均被 $\leq 5\text{meg/ml}$ 的睫状真菌素所抑制。抗克柔念珠菌的 MIC_{50} 为 10meg/ml ,对近平滑念珠菌 740meg/ml ,睫状真菌素与两性霉素B、伊曲康唑、酮康唑、氟胞嘧啶合用48小时后对多数念珠菌株分别达到100%、88%、78%、70%的抑杀效果,说明有很好的协同作用。

体内试验:用3%或5%睫状真菌素霜外用治疗有抗豚鼠皮肤和兔阴道白色念珠菌浅表真菌感染的作用。

睫状真菌素已完成I期临床。它主要用于治疗白色念珠菌感染,为窄谱抗真菌药。

2. 尼克霉素Z(nikkomycin Z)^[14]



尼克霉素Z能抑制真菌细胞壁上几丁质的合成。它比多奥兴更强劲有力,所以在抗念珠菌活性上更好。当用量为 $20\sim 75\text{mg/kg}$, bid时,对鼠的动物模型还有抗球孢子菌病和芽生菌病的活性,而对组织胞浆菌病无效。尼克霉素Z与唑类抗真菌药也有良好的协同作用。

参 考 文 献

- [1] 虞瑞尧.中国新药杂志,1993,2(3):13
- [2] 虞瑞尧.中国新药杂志,1993,2(5):12
- [3] Levine HB. ADIS Press, New York:1982.4
- [4] Vartivarian SE, Analsie EJ, Bodey GP. Clin Inf Dis, 1993,17(Suppl2):s487
- [5] Richardson MD. JAntimicrob Chemother, 1991,28(Suppl A):1
- [6] Polak A. Chemotherapy of fungal diseases. Berlin. Springer-Verlag. 1990.153
- [7] Ryder NS. Antifungal drugs. N Y Acad Sci. New York. 1988,554:208
- [8] Tauber U. Antifungal drugs. N Y Acad. Sic. New York. 1988,544:414
- [9] Bodey GP. Clin Inf Dis, 1992,14(Suppl 1):s161
- [10] Fromtling RA, JR Prrous Sci. Balcerona: 1987.583
- [11] Inouye S. Current antifungal antibiotic in Japan. Second China-Japan international congress of mycology. Beijing. 1992. P 75
- [12] Alomer C, Baesae S, Cases M et al. Arzneimittelforschung, 1992,42(5A):767
- [13] Parmegiani RM, Loebenbery D, Cacciapuoli A et al. J Med Veter Mycol, 1993,31:239.
- [14] Ryley JF, Gorde RS, Loebenbery D. Other compounds in development. In. Ryley JF Chemotherapy of fungal diseases. Berlin. Springer-Verlag. 1990. P 540-541.
- [15] Franco L, Gonez I, Restrepo A. In J Dermatol, 1992,31:725
- [16] Graybill JR. Systemic azole antifungal drugs-Into the 1990s. In. Ryley JF. Chemotherapy of fungal diseases. Berlin. Springer-Verlag. 1990. P 455
- [17] Debono M, Gorde RS. Drug discovery: Nature's approach. In. Ry Ryley JF. Chemotherapy of fungal diseases. Berlin. Springer-Verlag. 1990. P 77
- [18] Smith KR, Lank KM, Dimukes WE, et al. Clin-Microiol Inf Dis, 1991,30:588