

抗深部霉菌药物与临床应用进展

空军成都医院 戴德银
四川省卫生管理干部学院 何思福

霉菌亦称真菌,不含叶绿素,无根、茎、叶的分化,构造比细菌复杂,有明显的细胞核,常形成菌丝和孢子,除少数为单细胞形式外,大多数霉菌由多细胞组成。繁殖主要靠孢子,已知的约有10万种,绝大多数对人类有益,有一些是各种植物的病原菌,有少数能够侵犯人体或动物体,引起疾病。从致病部位可分为浅部真菌和深部真菌。当长期大量使用广谱抗生素,或机体免疫功能严重低下,或环境严重污染等,平素不易致病的真菌也可引起二重感染、“机会感染”、“条件感染”。所谓深部霉菌感染,一般指新隐球菌、白色念珠菌、孢子丝菌、组织胞浆菌等由于种种原因侵犯深部组织及内脏器官,引起炎症、坏死或脓肿溃疡,是临床上比较难于处置的感染症之一。当发生深部霉菌感染时,一般都要进行综合性治疗,然而首要的问题是选用合适的抗霉菌药物,本文将近年来抗深部霉菌药物与临床应用综述于后。

两性霉素 B (Amphotericin B, AMPH) 与国产庐山霉素为同一药物。AMPH是美国Squibb医学研究所开发应用的聚烯类抗真菌剂,现已30多年了。虽然本品的治疗量与中毒量很接近,副作用发生率较高且反应较重,但因抗真菌谱广,对新隐球菌、白色念珠菌、组织胞浆菌、球孢子菌、酵母菌等都有抑制甚至杀灭作用。可全身用药,仍是目前最强的抗真菌剂。其作用机理是与敏感的真菌胞浆膜上的甾醇(主要是麦角甾醇)结合,改变膜的通透性,使细胞内钾离子及其它成分如氨基酸、蛋白质等漏出

膜外,从而破坏真菌的正常代谢而抑制其生长。由于细菌的细胞膜不含麦角甾醇,所以对细菌无作用。人和动物的细胞膜主要含有胆固醇,与本品有一定的亲和力,但较麦角甾醇为弱,所以临床常对人体显示出毒副反应。

AMPH与真菌细胞膜的结合有两种方式,一种为不需要能量的可逆性结合;另一种为需要能量的可逆性结合。前者与杀菌效果有关,后者在药物低浓度时,虽不能杀灭真菌,但可使细胞膜的透过性亢进,若此时添加另一种杀菌性药物,可促进添加药物进入细胞内。如AMPH与氟胞嘧啶并用呈相乘作用。AMPH还具有明显的辅助性免疫效果,有“老药新用”的开发前景。AMPH可使机体产生耐受性,但未见耐药性发生。在血中95%与脂蛋白结合。用高压液相色谱法测定8例尸体(生前AMPH总投药量为101~2688mg)的组织内药浓度为2.5~166 μ g/g,为致病真菌最低抑菌浓度(MIC)的10倍以上。据此有必要对其血中及组织中浓度与临床效果的关系进行探讨。现已将注射用AMPH的微脂粒新剂型试用于临床,毒副反应明显减轻减少。笔者认为,有条件的单位可将本品开展药浓监测进行个体化用药。会得到较为满意的临床效果。

注意:本品与多种药物有配伍禁忌,宜单独使用。不可与本品配伍的药物有:硫酸丁胺卡那霉素、抗组织胺类、青霉素、氯化钙、葡萄糖酸钙、羧苄青霉素钠、氯丙嗪、多巴胺、庆大霉素、卡那霉素、阿拉明、多粘菌素B、氯化钾、氯化钠、盐酸普鲁卡

因、链霉素、四环素、维生素类等。生理盐水稀释本品会产生沉淀，每日投药量可用500ml等渗葡萄糖液稀释，静滴时间不少于6小时。用药期间应定期进行肝、肾、心功能监测，如尿素氮大于30mg%，需暂时停药。

氟胞嘧啶 (Fluorocytosine, 5-FC) 可溶于水 (1.2%，20℃)，水溶液在pH 6~8时较稳定。5-FC对白色念珠菌、新隐球菌、地丝菌有良好抑制作用，对部分曲菌以及皮肤霉菌病的分支孢子菌、瓶霉菌也有杀菌作用。对其它霉菌和细菌却无作用，口服吸收良好，3~4h达高峰，血中 $t_{1/2}$ 为8~12h，可透过血脑屏障。其作用机理是，需要通过胞嘧啶透过酶 (Cytosine perine) 的敏化作用后才能进入胞内，经生物转化成氟尿嘧啶 (5-FU)，才显示对RNA和DNA的合成呈双重阻碍作用。5-FC本身无抗菌活性，只对含有胞嘧啶透过酶的真菌敏感。虽其效力不及AMPH，但由于本品肠道吸收良好，且分布在组织及体液中浓度较高，毒性也比AMPH少而轻，血清蛋白结合率低，分子小可进入脑脊液中，适用于尿路、呼吸道、消化道念珠菌属、新隐球菌等中轻度感染。

由于本品对缺乏胞嘧啶透过酶的真菌、细菌及动物的细胞不敏感，抗真菌谱较窄，单用易产生耐药菌株，所以一般不作为深部霉菌感染的首选药。不过当AMPH与5-FC并用时，副作用强的AMPH可相应减少剂量，其毒副作用也随之减轻；5-FC的耐药性发生率也随之下降，二者并用呈相乘作用。当然，并用疗法时应警惕毒性相加的可能性，同时要密切观察肌酐清除率的变化。

用法及注意：每日口服5~150mg/kg，分3~4次服用，3~4周为一疗程，本品可致SGOT、SGPT、碱性磷酸酶升高，可见胃肠道症状、白细胞减少、贫血、血小板减少、肾损害、头痛、视力减退、幻觉、听

力下降、运动障碍血清钾、钙、磷值下降以及过敏反应（如皮疹）等。

咪唑类抗霉菌药物 咪唑类抗霉菌药物大约有2000种，但目前真正用于临床的只有几种。因为它们的抗真菌效力不但与分子构造有关，而且还与其药物动力学密切相关。作用机理是：①直接对麦角甾醇作用，②直接作用于真菌细胞膜。所有的咪唑类抗真菌剂MIC \leq 1/100，就能使麦角甾醇的前体发生去甲基化反应，从而阻碍真菌合成麦角甾醇。脂溶性咪唑类抗真菌剂高于MIC时，可迅速阻碍细胞膜合成，阻碍各种代谢基质在细胞膜的转运，同时使膜内K⁺及其它成分向外释出，高浓度时则呈直接性杀菌作用。水溶性抗真菌剂的效力相应较弱。现将已用于临床的几种咪唑类药物介绍如下：

克霉唑 (Clotrimazole) 具有广谱抗霉菌作用，且对深部和表浅霉菌感染都有效，但因毒性大，口服有胃肠道反应、肝功能异常、白细胞减少等，现已少用。因此临床主要供局部外用如手足癣、体癣、耳道、阴道等霉菌病。外用几无不良反应，偶有局部炎症。

咪康唑 (Miconazole, MCZ) MCZ为西班牙开发的咪唑类抗霉菌剂，静滴可有效地分布到骨、关节、肺、食道、五官、阴道、皮肤的深部和表浅感染组织，且在肝中代谢很快，约18%的非活性代谢物尿中排泄，所以本品对肾功能不良者影响不大。但由于脑髓液中浓度相当低，所以对脑膜炎感染症应全身用药或髓腔内注射。本品药物动力学呈三室开放模型， $t_{1/2}$ 分别为0.4、2.1及24小时。肾功能不良包括进行血液透析的病人，其药动学曲线并不改变，按9mg/kg给药，多数病例的血中浓度可超过1 μ g/ml。国内每日用量为600~1800mg，分3次给予。开始时治疗宜先给小剂量（200mg），根据耐受情况加大用量。需要用生理盐水或等渗葡萄糖液稀释，滴入时间不得少于30分钟。

MCZ可引起过敏反应,副作用有恶心、呕吐、皮疹、药物热、血小板减少等。孕妇及1岁以下儿童禁用。此外MCZ可对抗AMPH阻碍细胞膜上麦角甾醇的合成,二者并用其效减弱。

氟康唑 (fluconazole, FCZ) 本品为英国Pfeizer公司1980年开发的含氟水溶性三唑类抗真菌剂,虽然抗真菌活性较低,但其代谢物稳定,血清蛋白结合率低,仅11~12%,约90%的原型从尿和粪便中排泄。FCZ口服、静注均可,口服后血中浓度持续时间长,且能透过血脑屏障,为其它咪唑类抗真菌剂所没有的优点,对隐球菌脑膜炎、念珠菌及曲霉菌感染有效。

酮康唑 (Ketoconazole, KCZ) 国内已人工合成并投入临床应用的脂溶性抗真菌剂。其作用机理是抑制霉菌细胞膜麦角甾醇的生物合成,影响细胞膜的通透性而抑制其合成。对表浅和深部霉菌均有抗菌活性,且可抑制孢子转变成菌丝体,从而防止进一步感染。1次口服本品200mg后1~2小时,血浆均值 $3.5\mu\text{g/ml}$ 。血中消除呈两相,第1相 $t_{1/2}$ 为10小时,第二相 $t_{1/2}$ 为8小时。临床用于治疗皮肤和甲癣(局部治疗无效者)、胃肠道酵母菌感染、局部用药无效阴道白色念珠菌病,以及白色念珠菌、类球孢子菌、组织胞浆菌等引起的全身感染,尚可用于预防白色念珠菌病的复发以及由于免疫功能低

下的霉菌感染。

用法:一般感染用量每日每次200mg,在餐间服用吸收最好,深部感染的疗程1~12月不等,应视具体情况而定,直到症状消失、微生物培养阴性为止。

注意:(1)KCZ的吸收与胃液分泌有关,不宜与制酸剂、抗胆碱药、 H_2 -受体拮抗剂合用。如必需服用上述药物,在服KCZ至少2小时后再用。(2)本品难于透过血脑屏障,不适于霉菌性脑膜炎。(3)有恶心、瘙痒、呕吐、腹痛、头痛、嗜睡等反应,偶见血清肝酶升高。(4)妊娠禁用。

伊曲康唑 (Itraconazole, ICZ) 1984年比利时Janssen公司继酮康唑后人工合成的三唑类口服型抗真菌剂,虽然水溶性很低,但肠道吸收良好。与酮康唑相比,其肝毒性及其它副作用明显减少。对细胞色素P-450选择性毒性很高,血中半衰期长,对念珠菌、隐球菌性脑膜炎、曲霉菌感染均有很强的抗菌效力。

此外,尚有国产球红霉素(414)、大蒜素、制霉菌素等对深部霉菌(白色念珠菌、新隐球菌、荚膜组织胞浆菌等)颇有效力,只要用法和剂量得当,可获较满意的临床效果。

(参考文献12篇)

镁在体内的重要性及其临床应用

云南省西双版纳傣族自治州人民医院 麦国荣

一、镁在体内的重要性

镁在体内含量在钙、钠、钾之后占第四位,在细胞内金属离子含量仅低于钾,以心肌细胞内含镁离子最为丰富。镁参与DNA、RNA合成、三大物质代谢和能量转换,神经

肌肉兴奋性调节,是体内 $\text{Na}-\text{K}-\text{ATP}$ 酶、磷酸盐转移酶等300多种酶的催化与激活剂。没有镁叶绿素就不能合成,妨碍植物的光合作用,最终导致地球生命的结束。在临床上常用的镁盐,主要有硫酸镁、氯化镁、枸橼