第四十四章　抗真菌药和抗病毒药

Antifungal and Antivirus Drugs

第一节　抗真菌药

Antifungal Drugs

抗真菌药(antifungal agents)

- 抗真菌药物:抑制或杀死真菌生长或繁殖的药物。
- 分类：
  - 抗生素类(antibiotic)如两性霉素B；
  - 唑类(azole) 如酮康唑；
  - 嘧啶类(pyrimidine) 如氟胞嘧啶等；
  - 丙烯胺类(allylamine)如特比萘芬

一、抗生素类抗真菌药

灰黄霉素(grifulvin)

- 作用：对各种浅表皮肤癣菌（表皮癣菌属、小孢子菌属和毛癣菌属）有较强抑制作用，但对深部真菌和细菌无效。
- 机制：通过干扰敏感真菌的有丝分裂，抑制其生长；因其化学结构类似鸟嘌呤，故能竞争性抑制鸟嘌呤进入DNA分子中，从而干扰真菌DNA合成。
- 临床应用：主要用于治疗敏感真菌所致的头癣、体癣、股癣、甲癣等。
- 不良反应：常见恶心、呕吐、腹泻等消化道反应，偶见皮疹、头痛、白细胞减少、转氨酶升高等。用药期间应定期检查血常规和肝功能。

两性霉素B(amphotericin B)

- 两性霉素B属多烯类抗深部真菌抗生素。
- 作用：对多种深部真菌有较强大的抑制作用。包括新型隐球菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌属、球孢子菌属、孢子丝菌属、白念珠菌属等。
- 机制：为药物与敏感真菌细胞膜上的麦角固醇（类固醇）结合，在细胞膜上形成“微孔”或“通道”，使细胞膜通透性增加，导致细胞内钾离子、核苷酸和氨基酸等重要物质外漏，使真菌细胞死亡；可使真菌细胞膜的通透性增加，故导致一些药物（如氟胞嘧啶）易进入真菌细胞内，产生协同抗菌作用；还可导致真菌细胞的氧化损伤。

- 临床应用：

（1）两性霉素B是治疗深部真菌感染的首选药物。

（2）主要用于各种真菌性肺炎、心内膜炎、脑膜炎及尿路感染等。

（3）局部应用于治疗眼科、皮肤科和妇科的真菌病。

（4）本药口服仅用于治疗肠道念珠菌感染。

- 不良反应：

（1）静滴初期及静滴过程中出现寒战、高热、头痛、恶心和呕吐，可持续3～4h，有时可出现血压下降、眩晕等。静脉滴注过快和电解质紊乱可引起心室颤动或心搏骤停。静脉注射部位可引起血栓性静脉炎，鞘内注射可引起肾部及下肢疼痛。也可引起蛛网膜炎反应。

（2）肾毒性 约80％患者可发生氮质血症，可致蛋白尿、管型尿等。

（3）低血钾、低血镁。

（4）骨髓抑制作用，可有正色素性贫血，血小板减少、粒细胞减少。

（5）肝损害，但可致肝细胞坏死，急性肝衰竭偶有发生。

（6）可致神经性毒性，引起头痛、眩晕、抽搐、蛛网膜炎、颈项强直、下肢疼痛、尿潴留、复视、周围视神经炎、化学性脑膜炎等。

（7）罕见过敏性休克、皮疹等变态反应。

制霉菌素 (nystatin)

- 制霉菌素属多烯类抗真菌药，其体内过程和抗菌作用与两性霉素B基本相同，但毒性更大，不作注射用。
- 口服不易吸收，仅用于防治免疫缺陷患者或肿瘤患者的消化道念珠菌病。
- 局部用药对口腔、皮肤、阴道念珠菌病和阴道滴虫有效。
- 较大剂量口服可致恶心、呕吐、腹泻。

二、唑类（azoles）抗真菌药

- 唑类(azoles)抗真菌药可分成
  咪唑类(imidazoles)和三唑类(triazoles)。
- 咪唑类包括：酮康唑、咪康唑、克霉唑等，主要为局部用药 。
- 三唑类包括：伊曲康唑、氟康唑等，可作为治疗深部真菌感染首选药。
- 作用机制：选择性地抑制真菌细胞膜上依赖细胞色素P450的14α-去甲基酶，导致14α-甲基固醇蓄积，抑制细胞膜麦角固醇的合成，因此膜通透性增加，细胞内重要物质外漏，导致真菌死亡；此外，14α-甲基固醇还作用于细胞膜上的ATP酶，干扰真菌的正常代谢。

克霉唑(clotrimazole)

- 克霉唑又称三苯甲咪唑，口服吸收少，不良反应多，胃肠道反应较重，并可出现肝损害及暂时性神经精神异常等不良反应，仅做局部用药，治疗浅部真菌或皮肤黏膜的白色念珠菌感染，对深部真菌的作用不如两性霉素B。

咪康唑(miconazole)

- 咪康唑又称双氯苯咪唑、达克宁，为广谱抗真菌药。抗菌谱和抗菌强度与克霉素唑相似。
- 静脉给药治疗多种深部真菌病。可作为两性霉素B和酮康唑无效或不能耐受时的替代药，而且必须住院治疗。局部用药治疗皮肤黏膜真菌感染，疗效优于制霉菌素。
- 本药毒性较大，最常见的是胃肠道紊乱、恶心、呕吐并已有因肝毒性而致死的报道，也可见血液及中枢神经系统方面的毒性。注射过程中能发生寒战、高热、过敏反应心律不齐。静脉给药可致血栓性静脉炎。

酮康唑(ketoconazole)

- 酮康唑是人工合成的广谱抗真菌药。对各种浅部和深部真菌均有抗菌活性。
- 对白色念珠菌和表浅癣菌作用较强。用于治疗多种浅部真菌感染，疗效比灰黄霉素和两性霉素B稍强或相似，但对深部白念珠菌感染不如两性霉素B。
- 不良反应主要有恶心、呕吐、过敏等，偶有肝功能异常及急性重型肝炎。

氟康唑(fluconazole)

- 氟康唑为三唑类广谱抗真菌药，抗菌谱与酮康唑相似，体内抗菌活性比酮康唑强10～20倍，但体外抗菌作用不如酮康唑。
- 本药对皮肤真菌病和深部真菌病均有效，主要用于各种念珠菌、隐球菌病及各种真菌引起的脑膜炎及艾滋病患者口腔、消化道念珠菌病等。
- 有轻度消化系统反应、过敏反应、头痛、头晕、失眠等，可出现一过性血尿素氮、肌酐及转氨酶升高。

伊曲康唑(itraconazole)

- 伊曲康唑属三唑类广谱抗真菌药，对浅部、深部真菌感染均有抗菌作用，抗真菌作用比酮康唑强。并且抗菌谱较酮康唑更广。
- 可用于许多浅部的真菌感染，包括念珠菌阴道炎，口腔、皮肤真菌感染，如体癣、股癣、花斑癣等，尤其适合治疗甲真菌病，治愈率高而复发率低。对深部真菌病如芽生菌病、球孢子菌病、荚膜组织胞浆菌病、副球孢子菌病和黄色酵母菌病等疗效较好。
- 不良反应较轻，主要有胃肠反应，少见有头痛、头晕、红斑、皮肤瘙痒、血管神经性水肿等。偶见肝功能异常。

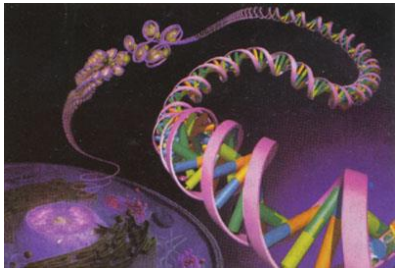
伏立康唑(voriconazole)

- 伏立康唑为广谱抗真菌药，抗真菌活性为氟康唑的10~500倍，对多种耐氟康唑、两性霉素B的真菌深部感染有显著治疗作用。
- 有胃肠道不良反应，其发生率较氟康唑低。

卡泊芬净（caspofungin）

- 卡泊芬净为棘球白素广谱抗真菌药，是葡聚糖合成酶抑制剂，能有效抑制β-1,3-D-葡聚糖的合成，干扰真菌细胞壁的合成。对白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌等有良好的抗菌活性，对烟曲霉、黄曲霉、土曲霉和黑曲霉及除曲菌以外的几种丝状真菌和二形真菌也有抗菌活性。
- 主要用于治疗对其他治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌病。也可用于治疗由念珠菌感染导致的败血症、腹腔脓肿、腹膜炎、腹腔感染和食管念珠菌病。

三、嘧啶类抗真菌药



氟胞嘧啶(flucytosine)

- 氟胞嘧啶，又称5-氟胞嘧啶，为人工合成的抗真菌药物。
- 其机制为药物能在真菌体内转变为氟胞嘧啶，抑制胸苷酸合成酶，从而影响DNA合成。抗真菌作用比两性霉素B的范围窄，能抑制新型隐球菌、白色念珠菌、着色霉菌、类酵母菌、熏烟色曲菌和孢子丝菌的生长繁殖，但对皮炎芽生菌、荚膜组织胞浆菌和粗球孢子菌无效。白色念珠菌对之易产生耐药性。
- 主要用于白色念珠菌和隐球菌病，单用效果不如两性霉素B，且易产生耐药性，与两性霉素B合用可发挥协同作用。
- 常见不良反应有恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹痛、肝功能异常、骨髓抑制。

四、丙烯胺类抗真菌药（allylamines）

特比萘芬(terbinafine)

- 特比萘芬是新合成的第2代烯丙胺类广谱抗真菌药。
- 对各种浅部真菌和曲霉菌有明显的抗菌活性。其作用机制为抑制角鲨烯环加氧酶，该酶是催化角鲨烯合成真菌细胞壁主要成分麦角固醇的关键酶。由于该酶被抑制，阻止了麦角固醇的合成，真菌胞壁合成受到影响，而发挥了抑菌或杀菌的效应。
- 主要用于治疗由皮肤癣菌引起的甲癣、体癣、股癣、手癣、足癣效果较好。
- 不良反应少，有一过性胃肠道反应、皮肤过敏反应和局部黏膜烧灼感，偶可发生肝功能损害和中性粒细胞减少。

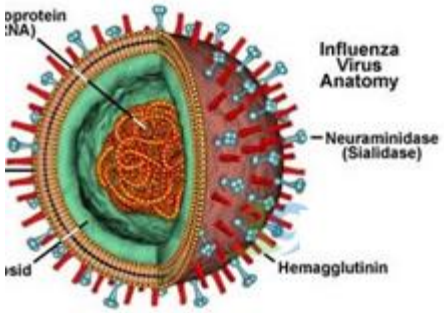
第二节　抗病毒药

Antivirus Drugs

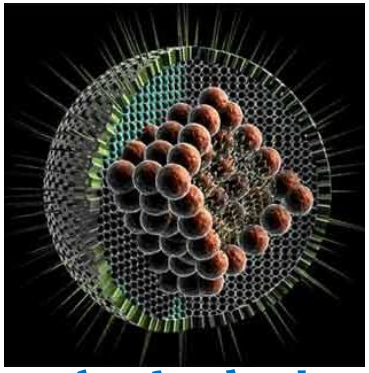
概述

抗病毒药

- 抗疱疹病毒药物
- 抗流感病毒药物
- 抗HIV药
- 其他抗病毒药物



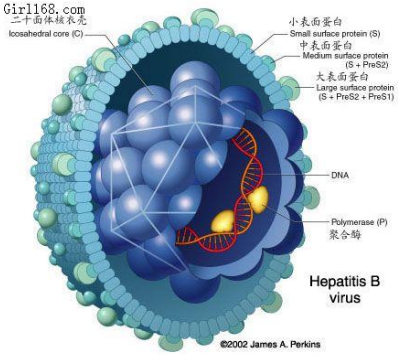
流感病毒



疱疹病毒



艾滋病毒



肝炎病毒

一、抗疱疹病毒药物

阿昔洛韦（aciclovir）

- **药理作用：**具有广谱抗疱疹病毒活性，对Ⅰ、Ⅱ型单纯疱疹病毒（HSV）有效，其次对带状疱疹病毒（HZV）疗效亦佳，对EB病毒、巨细胞病毒（CMV）体外试验证明也有效。
- **作用机制：**阿昔洛韦为开环核苷，在细胞内首先由病毒编码的胸苷激酶（TK）所催化，最后被磷酸化为三磷酸阿昔洛韦（ACVTP），ACVTP是HSV的DNA聚合酶强效抑制剂和病毒DNA链终止剂，而使DNA复制中断。
- **临床应用：**为单纯疱疹病毒感染的首选药,临床广泛用于治疗疱疹性角膜炎、疱疹性口炎、生殖器疱疹，全身带状疱疹及疱疹性脑炎，与免疫调节剂（α-干扰素）联合应用治疗乙型肝炎有效，与齐多夫定（zidovudine）合用治疗AIDS可使患者症状有明显改善。
- **不良反应：**常见胃肠道反应，可有头痛、皮疹等。

碘苷(idoxuridine)

- 碘苷又名疱疹净，竞争性抑制胸苷酸合成酶，使DNA合成受阻，故能抑制DNA病毒，如HSV和牛痘病毒的生长，对RNA病毒无效。
- 本品全身应用毒性大，临床仅限于局部用药，治疗眼部或皮肤疱疹病毒感染。





伐昔洛韦(valacyclovir)

- 伐昔洛韦为阿昔洛韦二异戊酰胺酯，口服后可迅速转化为阿昔洛韦，所达血浓度为口服阿昔洛韦后的5倍。
- 抗病毒活性、作用机制及耐药性与阿昔洛韦相同。
- 可治疗原发性或复发性生殖器疱疹、带状疱疹及频发性生殖器疱疹。偶见恶心、腹泻和头痛。

更昔洛韦(ganciclovir)

- 更昔洛韦对HSV和VZV抑制作用与阿昔洛韦相似，但对巨细胞病毒抑制作用较强，约为阿昔洛韦的100倍。
- 骨髓抑制等不良反应发生率较高。
- 只用于艾滋病、器官移植、恶性肿瘤时严重CMV感染性肺炎、肠炎及视网膜炎等。

阿糖腺苷(vidarabine)

- 阿糖腺苷在体内转化成三磷酸阿糖腺苷抑制病毒的DNA多聚酶和DNA合成 。
- 广谱抗病毒：用于HSV、VZV、HBV、CMV等感染的治疗。
- 不良反应较多:神经毒性如幻觉、震颤等，常有脑电图异常；胃肠道反应等。

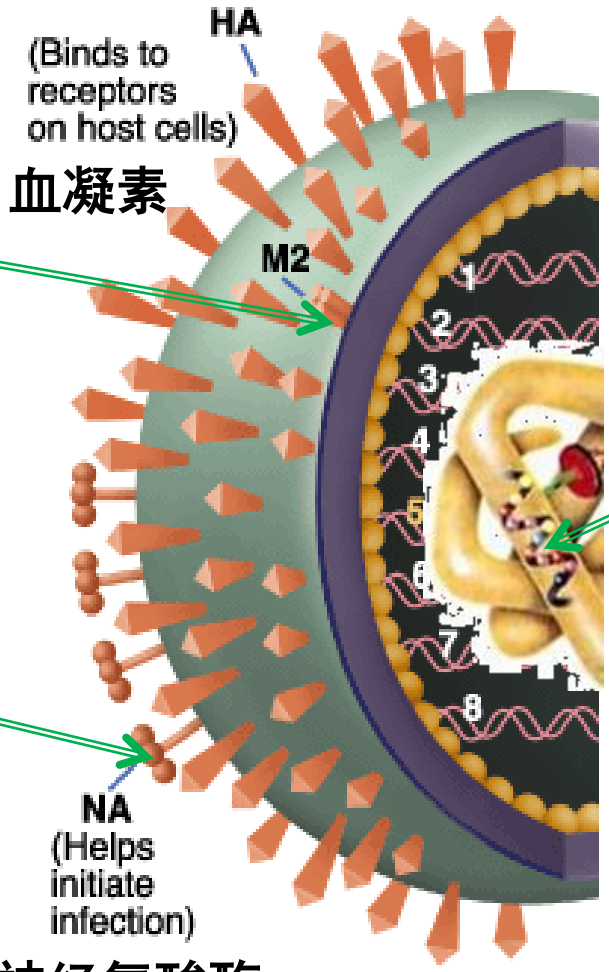
二、抗流感病毒药

金刚烷胺
金刚乙胺

阻断M2蛋白
阻止病毒脱壳
及其RNA的释放

奥斯他韦
扎那米韦

选择性NA结合
抑制病毒
脱颗粒和扩散



利巴韦林

抑制
核苷酸合成

奥斯他韦（oseltamivir）
扎那米韦（zanamivir）

- 甲型和乙型流感病毒的强效神经氨酸酶抑制剂
- 通过抑制病毒从被感染的细胞中释放，从而减少甲型或乙型流感病毒的传播。
- 是目前流感最常用药物，也是抗禽流感、甲型H1N1病毒最有效的药物.
- 最多见不良反应为恶心和呕吐。

金刚烷胺（amantadine）

- 其机制是阻止病毒脱壳，抑制甲型流感病毒。
- 主要用于预防和治疗甲型流感病毒的感染。亦用于帕金森病的治疗。
- 不良反应包括胃肠道反应，紧张、焦虑、失眠及注意力分散，有时可在老年患者出现幻觉、癫痫。

利巴韦林（ribavirin, RBV）

- **药理作用**：为核苷、肌苷类似物，具有广谱抗病毒活性，对多种DNA和RNA病毒都有抑制作用。对甲、乙型流感病毒最敏感，对副流感病毒、呼吸道合胞病毒、沙粒病毒、副黏液病毒、麻疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型脑炎病毒、流行性出血热病毒、腺病毒等多种病毒也有抑制作用。
- **作用机制**：药物进入细胞，在细胞内腺苷激酶作用下转变成单磷酸利巴韦林（RMP）和三磷酸利巴韦林（RTP），RMP能竞争性地抑制肌苷5’-单磷酸脱氢酶，使细胞和病毒复制所必需的鸟嘌呤核苷在细胞中减少，从而抑制多种RNA、DNA病毒的复制。
- **临床应用**：用于婴幼儿合胞病毒性肺炎；甲、乙型流感、副流感病毒以及小儿腺病毒性肺炎，流行性出血热，甲型及丙型肝炎，皮肤单疱病毒感染，麻疹及上呼吸道病毒感染，流行性结膜炎，呼吸道病毒引起的鼻炎、咽炎，带状疱疹和生殖器疱疹。与α-干扰素合用治疗丙型肝炎。
- **不良反应**：常见胃肠道反应，偶见皮疹、眩晕、头痛和血清胆红素增加等。大剂量或长期用药可引起贫血、网织细胞增多和白细胞减少。吸入给药有时会损伤肺功能。有致畸作用。

三、抗艾滋病病毒（HIV） 药

1.核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIS）

2.非核苷类逆转录酶抑制药

3.蛋白酶抑制药

4.整合酶抑制剂（intergraes inhibitor）

5.进入抑制剂（entry inhibitor）

6.融合抑制剂

（一）核苷类逆转录酶抑制剂

- 最早发现的HIVRT抑制药。
- 它们均为HIV-1 RT底物的竞争性抑制剂，抑制逆转录酶活性，阻碍前病毒DNA合成，并不能进行5’,3’-磷酸二酯键的结合，终止了病毒DNA链的延长。
- 目前临床应用的新药有齐多夫定（zidovudine）、拉米夫定（lamivudine）等双脱氧核苷类。
- 主要治疗AIDS及其相关综合征，减少机会性感染，但仍无法根治AIDS，且大多数有严重不良反应，需长期或终身用药。

齐多夫定（zidovudine ）

- ZDV是第一个获准治疗艾滋病的药物。
- 为治疗HIV感染的首选药，可减轻或缓解AIDS相关症状，为增强疗效、防止或延缓耐药性产生，临床上须与其他抗HIV药合用。
- 引起骨髓抑制，表现为白细胞或红细胞减少；还有一定骨骼肌和心肌毒性。

拉米夫定（lamivudine ）

- 是一种胞嘧啶核苷衍生物，能抑制乙肝病毒和人类免疫缺陷病毒的逆转录酶的活性，而不干扰正常细胞脱氧核苷的代谢。
- 用于艾滋病的治疗。
- 常见的不良反应有上呼吸道感染样症状、头痛、恶心、身体不适、腹痛和腹泻，症状一般较轻并可自行缓解。

去羟肌苷

- 能抑制HIV的复制。其作用机制与ZDV相似。
- 应在用餐30min以前或在用餐2h以后，空腹服用。
- 与其他抗病毒药物联合使用，用于HIV-1感染的治疗。
- 严重毒性是胰腺炎，其他的毒性反应还有乳酸性酸中毒，脂肪变性，重度肝大，视网膜病变和和视神经炎。

扎西他滨（zalcitabine）

- 为胞嘧啶核苷类似物，有对抗HIV-I和HIV-2的活性，竞争性地抑制HIV逆转录酶，从而终止病毒DNA的延伸。
- 用于对齐多夫定无效的艾滋病病人的治疗。或与齐多夫定合用治疗晚期HIV感染，临床显示比单用其中任何一种疗效都好且不增加副作用。

司他夫定（stavudine）

- 为脱氧胸苷衍生物，对HIV-1和HIV-2均有抗病毒活性。
- 与其它抗病毒药物联合使用，用于治疗HIV感染，可用于不能耐受齐多夫定或对齐多夫定反应不佳的患者。

（二）非核苷类逆转录酶抑制药

- 包括地拉韦定(delavirdine)、奈韦拉平(nevirapine) 。
- 这类药物的作用机制与核苷类逆转录酶抑制药不同，它们不需要磷酸化，不直接渗入新生的病毒DNA链，直接与病毒RT催化活性点的P66疏水区结合，使酶蛋白构象改变，导致酶失活，抑制病毒复制。
- 主要应用于防止母婴病毒传染。但孕妇为了防止母婴传染而服用单剂量“奈韦拉平”，会使自身所携病毒的抗药性变异大大增加，因此，奈韦拉平应一直与至少两种以上的其它抗逆转录病毒药物一起使用。
- 常见的不良反应有皮疹、肝功能异常、恶心、疲劳、发热、头痛、嗜睡、呕吐、腹泻、腹痛和肌痛。

（三）蛋白酶抑制剂

这类化合物主要以氢键方式与蛋白酶的Asp25, Gly27, Asp29残基相互作用，与蛋白酶活性中的氨基酸残基形成立体相互作用，从而抑制蛋白酶的活性，致使HIV在被感染的细胞中产生不成熟的、不具有感染性的病毒颗粒，从而使病毒不能正常装配，抑制HIV传播。

沙奎那韦（saquinavir）

利托那韦（ritonavir）

奈非那韦（nelfinavir）

茚地那韦（indinavir）

安普那韦（amprenavir）

（四）整合酶抑制剂

利托那韦（raltegravir）

- 通过抑制病毒复制所需的HIV整合酶，可防止感染早期HIV基因组共价插入或整合到宿主细胞基因组。

（五）进入抑制剂

马拉维若（maraviroc）

- 是新的一类抗HIV药，可抑制病毒进入白细胞，减少病毒携带量和增加T细胞计数。可在病毒进入T细胞前将其阻止在细胞膜外面，而不像其它HIV抗病毒药作用于细胞内的病毒。

（六）融合抑制剂

恩夫韦肽（enfuvirtide）

- 为HIV融合抑制药，可与病毒包膜糖蛋白结合，阻止病毒与细胞膜融合所必需的构象改变，防止病毒融合进入细胞内。

四、其他抗病毒药

干扰素（interferon, IFN）

- 干扰素从混合的人白细胞、淋巴细胞株提取而得，具有抗病毒、抗肿瘤和双向调节免疫功能的作用。
- 干扰素有三种（α，β，γ），分别由人体白细胞、纤维母细胞及致敏淋巴细胞产生。
- 干扰素是病毒进入机体后诱导宿主细胞产生的效应蛋白，它从细胞内释放出来后，促使其他细胞产生某些酶类而具有抗病毒感染的能力。包括蛋白激酶、2’,5’-寡聚腺苷合成酶、2’,5’-磷酸二酯酶和核糖核酸酶L。这些酶可抑制tRNA同核糖体的结合，又可以降解mRNA，使蛋白质合成信息中断。并能分解tRNA的3’末端，抑制多肽链延长，使病毒的蛋白质合成障碍。干扰素具有多种生物活性，对肿瘤细胞蛋白质合成也有抑制作用。此外，干扰素能增强杀伤细胞（NK）、T细胞的抗病毒活性，激活与增强巨噬细胞的吞噬活力而调节免疫功能。

聚肌胞（polyinosinic-polycytidylic acid）

- 为多聚肌苷酸及多聚胞苷酸的共聚物，是一种高效内源性干扰素诱导剂，能诱导机体产生干扰素，具有广谱抗病毒、抗肿瘤、刺激吞噬作用、调整机体免疫功能、抗细菌、抗原虫等多种作用。
- 用于带状疱疹、单纯疱疹、疱疹性角膜炎、痤疮、扁平苔癣、扁平疣、玫瑰糠疹、银屑病、肝炎、乙型脑炎、疱疹性脑炎、鼻咽癌、宫颈癌等。对流行性腮腺炎和类风湿关节炎也有一定的疗效。
- 不良反应：可出现头晕、头痛、发热、口干、恶心、乏力、过敏反应的发生。

咪喹莫特（imiquimod）

- 是一个新的炎症调节剂，在体外，无直接抗病毒或抗增殖的作用，但能诱导产生α-干扰素、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、其他细胞因子和化学因子。
- 对尖锐湿疣局部治疗有效，对人生殖器疣局部应用5%乳膏时，能诱导局部产生α-、β-、γ-干扰素和TNF-α，并引起病毒量减少和疣的缩小。局部应用咪喹莫特乳膏有50%的患者能完全消除生殖器和肛门周围的疣，但易复发。
- 用药局部出现红斑、表皮脱落/鳞片、瘙痒、烧灼感等，腐蚀或溃疡者少见。