

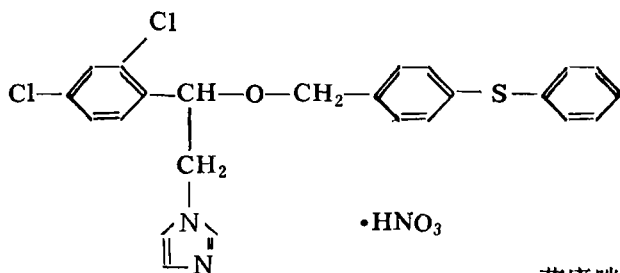
芬康唑 (Fenticonazole): 抗菌抗霉剂

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所生物药剂学室主任)

微生物(细菌和霉菌)所引起的皮肤病发病率仍在不断增长, 这可能直接与大量使用抗生素有关, 后者破坏了具有同霉菌起着竞争作用的细菌菌丛, 从而改变了正常的平衡, 以致形成霉菌异常增殖的条件。最常见的种属是引起念珠菌病的各种念珠菌以及引起皮肤霉菌病的皮真菌, 包括小孢子菌属、发癣菌属和表皮癣菌属。由于皮肤的自然保护屏障(pH、氧合作用、湿度)的减弱或者长期与合成纤维接触, 似乎有利于这些霉菌的传播。

真菌病可用许多药物治疗, 但效果不佳, 因为很难使这些药物穿透由浅表角质层所形成的屏障, 甚至由于药物的毒性, 以致不能将有效剂量经全身给药。因此一种理想的抗霉剂不仅要对霉菌和细菌都有广泛的作用范围, 而且还应是稳定的、无毒的、耐受性良好的以及无不良副作用。显然对单一产品的如此多样的要求, 仍然是一种未曾达到的幸运巧合。然而, 经过研究者的努力, 最近已发现了一种十分接近上述要求的化合物。

芬康唑化学名称为 α -(2, 4-二氯苯)- β -N-咪唑基乙基-4-苯硫代苄基-醚一硝酸盐(代号名称 Rec-15/1476), 是一种具有满意的抗菌作用和显著的抗霉作用的药物。它是从一系列有联系的咪唑衍生物中筛选出的最有希望的品种。而且已在意大利米兰的 Recordati 研究所合成, 并对其活性作了检定。



芬康唑结构式

芬康唑曾在体外做了各种细菌和霉菌的活性试验, 并与对照药物的活性进行比较, 证明此化合物对革兰氏阳性菌有极高的活性, 而对革兰氏阴性细菌则无活性。不过, 其抗霉菌(活性)谱很广泛: 皮真菌、酵母菌和二性霉菌都是最敏感的微生物。抗菌活性范围从 $0.009 \mu\text{g ml}^{-1}$ (金黄色葡萄球菌) 到 $5 \mu\text{g ml}^{-1}$ (梭状芽胞杆菌属); 抑制霉菌活性从 $0.312 \mu\text{g ml}^{-1}$ (发癣菌属、隐球菌属) 到 $160 \mu\text{g ml}^{-1}$ (曲霉属)。当然, 杀霉菌的浓度更要高些, 但是, 芬康唑的总活性与双氯苯咪唑、克霉唑、发癣退、制霉菌属和灰黄霉素的活性还是可以比拟的。芬康唑在体外的 pH 为 4~5 时, 对酵母菌活性最高。当培养基中加入血清时, 则活性略显下降, 不过这对所有试验物质都是这样。

后来对芬康唑活性采用豚鼠做了实验性皮肤霉菌病和念珠菌病的研究, 这些实验证明该

药活性很高，其治愈能力高于一些对照化合物。在含有赋形剂的霜剂中，该药活性的适宜范围是1~3%，用以治疗的病人，在几天之内100%地完全痊愈，而无一例复发。

有人曾在小鼠、大鼠和英国种狗上对芬康唑做了急性和亚慢性局部毒性研究。例如，口服LD₅₀经证明约为3000mg kg⁻¹。经皮的长期毒性研究说明，对治疗并无毒性作用。芬康唑既不影响许多像血压、心率、肺换气等的药理学和生理学的参数，也不干扰体内胺(神经介质)的活性。它不具有镇痛或抗炎活性，仅对小鼠显出轻微的神抑制作用，且比双氯苯咪唑更为温和。按照几种常用的诱变性试验模型，若与诱变标准品比较时，似乎不具有任何诱变活性。

此外还做了各种试验，以确定含有芬康唑凝胶剂或霜剂应用于皮肤或粘膜时，是否具有任何刺激性、致敏性或光线损害的可能性。当对兔子的结合膜囊滴注时，尽管粘膜稍有发红，但无不良作用的迹象。当芬康唑局部使用时，既无光线损害，亦无光敏作用。

基于这些令人鼓舞的结果，最近正在对芬康唑作进一步的实验研究，并扩大临床试验，最终可能会对受感染的皮肤病再找到一种有益的治疗药剂。

[Pharmacy International 《国际药学》，3(9):279, 1982(英文)]

陈盛新译 张紫洞校

· 文摘 ·

长期高能量输液可致肠病性肢皮炎样病变

自从Dudrick等采用经中心静脉高能量输液(IVH)给病人补充营养的技术以来，由于操作简便及有效性，长期接受此法治疗的患者日益增加，结果发现部分患者可引起类似肠病性肢皮炎(Acrodermatitis Enteropathica, 简称AE)的皮疹。

AE是一种常染色体分性遗传性疾病，其特征为特异的皮疹及顽固性腹泻、发育障害。皮疹多于四肢末端及口腔部出现红斑、小水泡及脓疱，进而糜烂、结痂，有时伴有疣状变化，头发色泽变浅、稀疏，指(趾)甲变形。此时患者血清锌含量降低，如及时给予补锌治疗，则症状明显好转，因而认为AE症状系由缺锌所致。由于患者粪尿排泄物中锌的含量未见增加，故缺锌现象是由于锌的吸收障碍而引起，其他机理不明。据报道，系由于小肠粘膜缺乏低肽酶(Oligopeptidase)，结果造成低肽(Oligopeptide)与锌形成络合物而妨碍锌的吸收。

锌的生理功能尚未完全明了，一般认为锌可与某些酶类形成金属酶(Metallo-enzyme)，锌对这些酶类的活性是不可缺少的。人体组织中含锌的金属酶已知有乙醇脱氢酶、硷性磷酸酯酶、碳酸酐酶、羧肽酶A及B、谷氨酸脱氢酶、维生素A醛脱氢酶以及RNA聚合酶等，当缺锌状态时，可导致生物膜不稳定、免疫防御机能降低、创伤愈合迟缓等现象发生。

成人锌的需要量为每日10~15mg，有5~33%经消化道吸收。但本文报道因长期IVH治疗而引起肠病性肢皮炎样病变的两例患者，每日由IVH制剂中获得的锌量仅分别为19.64μg/日及27.44μg/日，因而血清锌浓度偏低(分别为19μg/dl及35μg/dl)。后经采用口服或静滴补锌治疗，皮疹迅速消失，血清锌浓度恢复正常。为预防锌的缺乏，在IVH中补充必要量的锌制剂还是很有必要的。

[《临床皮肤科》，36(3):209—212, 1982(日文)]

林一鸣摘译 何 测校 张紫洞审