

天然来源抗真菌药物的研究进展

初芍洁, 郑 岩, 苏霜霜, 吴雪松, 闫 阔, 陈少欣*, 王宏博*

(中国医药工业研究总院, 先导物成药性研究全国重点实验室, 上海 201203)

摘要: 随着免疫功能受损患者数量的增加及真菌耐药性的产生, 人类感染致命真菌的风险也在不断增加。真菌和人类都属于真核生物, 因此确定抗真菌药物研发的独特靶点较为困难。此外, 目前现有的抗真菌药物在实际应用中受到毒性、药物相互作用和耐药性等多方面的限制, 从而导致真菌感染的发病率和致命率的不断提高。因此, 开发新型抗真菌药物已迫在眉睫。利用来自天然来源的微生物发酵产物作为先导化合物的半合成技术, 由于其反应步骤少、易于操作的优点成为目前抗真菌药物结构改造中使用最多的方法。本文将介绍目前临床使用的天然来源的抗真菌药物的现状, 以及新型半合成抗真菌药物研发的最新进展, 并对其作用机制、结构修饰及优缺点进行总结, 为后续新型抗真菌药物的开发提供参考。

关键词: 抗真菌药物; 天然产物; 先导化合物; 半合成技术

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)01-0048-10

Research progress of antifungal drugs from natural sources

CHU Shao-jie, ZHENG Yan, SU Shuang-shuang, WU Xue-song, YAN Hong,
CHEN Shao-xin*, WANG Hong-bo*

(National Key Laboratory of Lead Druggability Research, China State Institute of Pharmaceutical Industry,
Shanghai 201203, China)

Abstract: As the number of patients with compromised immune function increases and fungal resistance develops, so does the risk of contracting deadly fungi in humans. Both fungi and humans are eukaryotes, so identifying unique targets for antifungal drug development is difficult. In addition, the existing antifungal drugs are limited by toxicity, drug interaction and drug resistance in practical application, which leads to the increasing incidence and fatal rate of fungal infections. Therefore, it is urgent to develop new antifungal drugs. The semi-synthetic technology using microbial fermentation products from natural sources as lead compounds has become the most used method in structural modification of antifungal drugs due to its advantages of few reaction steps and easy operation. This paper will introduce the current status of natural antifungal drugs in clinical use, as well as the latest progress in the research and development of new semi-synthetic antifungal drugs, and summarize their mechanism of action, structural modifications, advantages and disadvantages, so as to provide reference for the subsequent development of new antifungal drugs.

Key words: antifungal drug; natural product; lead compound; semi-synthetic technology

收稿日期: 2024-07-04; 修回日期: 2024-08-18.

基金项目: 先导物成药性研究全国重点实验室项目 (NKLYT2023009); 科技部国家重点研发计划“绿色生物制造”项目 (2021YFC2102100); 上海启明星培育 (扬帆专项) 项目 (23YF1445800).

*通讯作者 Tel: 13681915623, E-mail: sxzlb@263.net;

Tel: 13818607906, E-mail: whb6267707@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0625

几十年来, 真菌感染一直是一种具有挑战性且难以治疗的疾病^[1,2]。这一事实可归因于临床使用的抗真菌药物抗菌谱窄、毒性高、治疗时间长及真菌对现有药物的高耐药性等。据估计, 全球范围内存在多达500万种真菌^[3], 目前仅确认了约10万种, 其中约有300种真菌被认为会引发人类疾病。在引发人类疾病

的致病真菌中,念珠菌、隐球菌和曲霉菌是造成人类真菌感染最常见的病原体^[4]。例如,耳念珠菌是一种多重耐药真菌^[5],多育节芽孢菌对所有临床使用的抗真菌药物都具有内在耐药性。此外,烟曲霉菌对治疗的耐药性不断增强,使得曲霉菌的治疗更加困难,甚至在某些情况下死亡率高达100%。在2019年新冠病毒大流行期间,真菌感染的严重性以重症监护病房中危及生命的继发性感染的形式暴露出来^[6]。截至目前,全球受真菌感染的人数已超过10亿,其中患有严重真菌感染的占有1.5亿;此外,侵袭性真菌感染的年发病率为650万,死亡人数为380万,其中约250万(68%)人的死亡可被直接归因于真菌感染^[7]。

由于可用的抗真菌药物数量有限、安全范围窄及真菌的耐药性等原因,导致侵袭性真菌感染的死亡率不断上升。目前,临床使用的抗真菌药物根据其作用机制可分为三大类:作用于真菌细胞膜的药物、作用于真菌细胞壁的药物及作用于细胞内容物的药物,靶点及对应药物如图1所示。其中已被批准用于治疗危及生命的侵袭性真菌感染的药物有多烯类、唑类、棘白菌素类、三萜类和氟胞嘧啶类^[8]。

天然产物及其半合成衍生物是治疗微生物感染的重要药物来源。而利用天然产物为先导化合物,通过化学或生物转化方法对其进行进一步修饰的半合成技术因反应步骤少、易于操作的优点成为目前抗真菌药物结构改造中应用最广泛的方法。临床使用的许多抗生素和抗癌药物都是通过半合成技术从天然产物中获得的,例如抗疟药蒿甲醚是由天然存在的青蒿素半合

成而来、抗肿瘤药物伊立替康是由天然喜树碱半合成而来。在抗真菌药物中,多烯类、部分核苷类、三萜类和棘白菌素类药物均是以天然产物为先导物进行优化得到的。由于真菌和人类都属于真核生物,因此抑制真菌蛋白质、DNA或RNA合成的化合物很可能在患者身上产生相似的效果,产生一系列不良反应^[9]。因此,开发靶向真菌细胞的新型抗真菌药物已迫在眉睫。本文将介绍目前临床上使用的天然来源的抗真菌药物的现状,以及新型半合成抗真菌药物开发的最新进展,以期后续新型抗真菌药物的开发提供参考。

1 临床使用的天然来源的抗真菌药物

1.1 多烯类药物

多烯类药物是大环内酯类的有机分子,其主要作用机制为与真菌细胞膜上的麦角固醇结合,形成甾醇-多烯复合物,从而在细胞膜上形成亲水通道,增加阳离子通透性,使细胞膜内外离子梯度发生变化,最终导致细胞内容物外泄,造成真菌死亡^[10-12]。然而值得注意的是,由于人体细胞膜上存在与麦角固醇结构相似的胆固醇,因此当服用多烯类药物时会对人体产生肾毒性,尤其在肾小球滤过率降低的情况下^[13]。目前上市的多烯类药物有两性霉素B(amphotericin B)、制霉菌素(nystatin)、纳他霉素(natamycin)和曲古霉素(trichomycin),如图2所示。

1.1.1 两性霉素B

在1956年,百时美施贵宝从结节性链霉菌(*Streptomyces nodosus*)中提取得到的两性霉素B(amphotericin B)被认为是用于治疗深部真菌感染的首个药

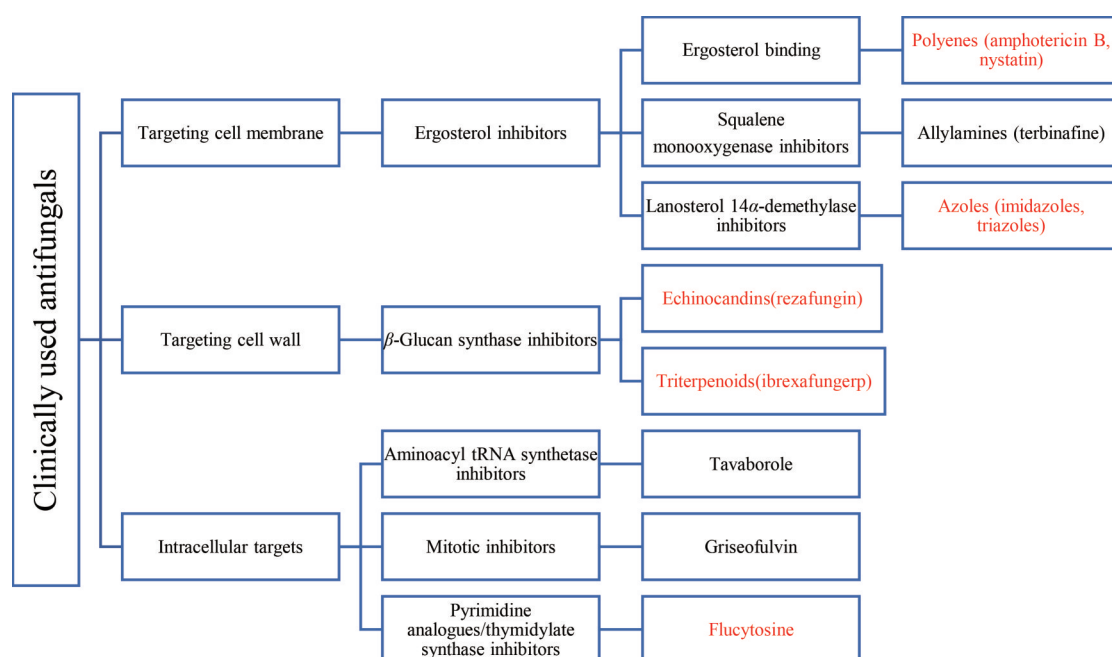


Figure 1 Clinically used antifungals grouped according to their mechanism of action

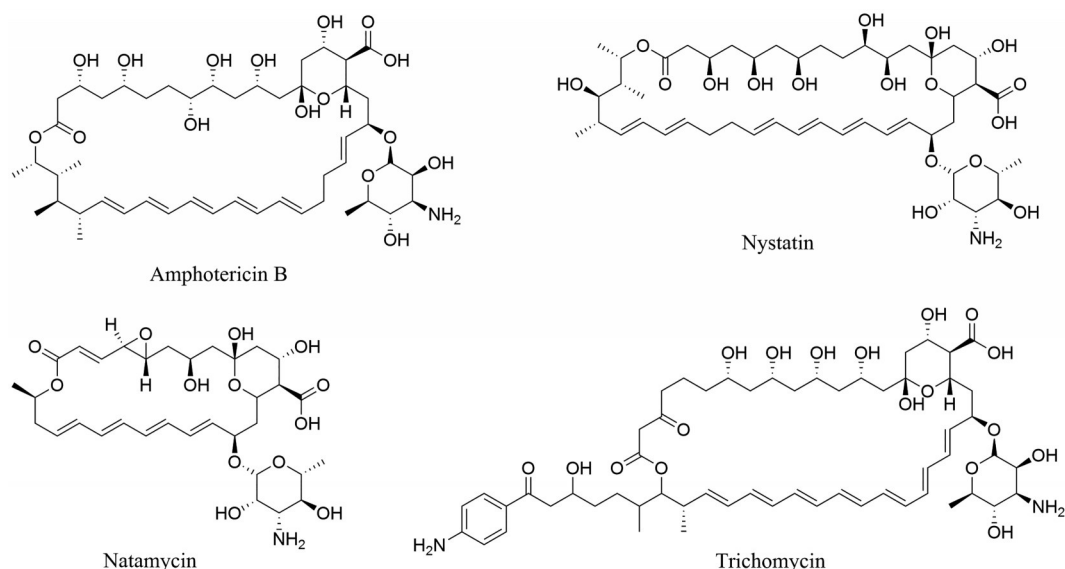


Figure 2 The chemical structures of amphotericin B, nystatin, natamycin, and trichomycin

物^[14]。该药物不仅能够作用于细胞膜,还能引起细胞内活性氧的堆积,从而导致胞内DNA、蛋白质、线粒体和细胞膜受损^[15]。两性霉素B对念珠菌、曲霉菌、隐球菌、毛霉等具有广泛的杀菌活性^[16],因此被视为治疗全身性、危及生命的真菌感染的首选药物^[17]。然而,由于其缺乏口服制剂、严重的输液反应^[18]及明显的剂量限制性毒性(如肾毒性)等缺点,使其仅能作为临床上的二线药物^[19]使用,极大限制了其在临床实践中的应用。

研究人员为了解决两性霉素B高肾毒性的缺点,已经开发出多种脂质结合制剂,例如两性霉素B去氧胆酸盐、两性霉素B脂质体、两性霉素B硫酸胆固醇酯等^[20]。与临床上常用的两性霉素B胶质悬浮液相比,这些制剂改变了药物的药理学分布,从而降低了其毒性。然而,这些新的制剂往往存在着残留毒性高、价格昂贵,理化性质不稳定、储存困难等缺点,在一定程度上限制了它们的广泛使用^[21]。由于目前尚未有更为耐受的治疗方法,因此两性霉素B在临床上仍然被广泛应用于治疗侵袭性真菌感染。

1.1.2 制霉菌素和纳他霉素

制霉菌素和纳他霉素分别是营养链霉菌、纳塔链霉菌的培养物中分离得到的^[22]。这两种药物对隐球菌、念珠菌和曲霉菌均表现出很强的抗真菌活性。其中,制霉菌素主要用于治疗皮肤软组织感染、阴道和食道念珠菌感染;而纳他霉素则被用于治疗真菌性角化症和角膜感染^[23]。然而,这两种药物均存在口服吸收效果差且具有较大的不良反应,因此只适合局部或口服治疗咽部念珠菌病^[24]。

1.2 核苷类药物

核苷类抗真菌药物是经过对天然碱基、核苷等进行

结构改造或修饰而得的,通过影响真菌核酸的合成和功能来发挥抗真菌作用,代表药物有氟胞嘧啶、灰黄霉素(*griseofulvin*)及用于农业上的多氧霉素(*polyoxin*)等。除氟胞嘧啶外,其余的药物均是从天然产物中获得的,结构如图3所示。

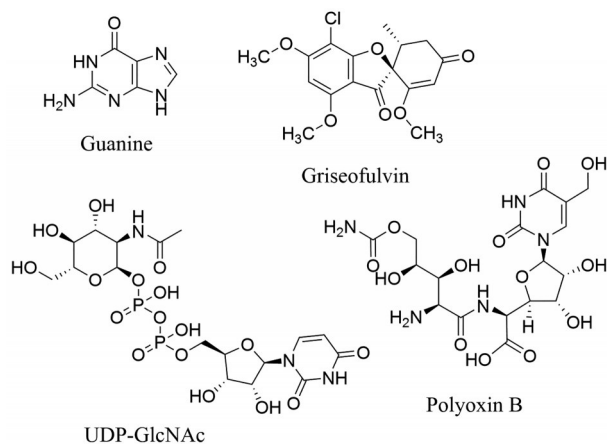


Figure 3 The chemical structures of guanine, griseofulvin, UDP-GlcNAc, and polyoxin

1.2.1 灰黄霉素

灰黄霉素是一种具耐热性、含氯的非多烯类抗生素,首次于1939年从青霉菌(*Penicillium griseofulvum*)的菌丝体中分离得到^[25]。其化学结构与鸟嘌呤(*guanine*)类似(图3),能够通过竞争性抑制鸟嘌呤进入DNA分子,从而干扰真菌细胞内DNA的合成^[26]。此外,灰黄霉素还可以与真菌细胞的角蛋白结合,干扰其分裂,最终实现其抗真菌效果^[26]。该药物对引起浅部真菌感染的小孢子癣菌、表皮癣菌等具有显著的抑制作用,但对

念珠菌和隐球菌等则不敏感。因此,灰黄霉素目前被广泛应用于治疗皮肤及角质层的真菌感染^[27]。

1.2.2 多氧霉素

1965年, Suzuki等^[28]首次从分离自日本熊本县阿苏地区土壤的可可链霉菌阿苏变种 (*Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*) 发酵液中检测到一种具有较强抗真菌活性的肽基核苷类抗生素, 由于该抗生素的结构中含有多个氧原子, 故命名为多氧霉素。多氧霉素的结构与几丁质合成酶的底物尿苷二磷酸-*N*-乙酰氨基葡萄糖 (UDP-GlcNAc) 相似^[29](图3), 因此能够竞争性与几丁质合成酶结合, 从而抑制真菌细胞壁中几丁质的合成, 进而达到抑制真菌生长的作用^[30,31]。在农业应用方面, 多氧霉素对黄瓜霜霉病、白粉病和人参黑斑病等植物真菌病害表现出较好的防治效果。目前白色念珠菌的几丁质合成酶结构及其与抑制剂尼可霉素Z和多氧霉素的共结合结构已被解析^[32,33], 这将极大地推动靶向几丁质合成酶的新型抗真菌药物的研发。

1.3 棘白菌素类药物

棘白菌素是在20世纪70年代从曲霉菌的培养物中分离得到的。经过30年的实验室研究和发展, 直至2001年最终上市, 成为21世纪新一代半合成抗真菌药物^[34]。相较于唑类和多烯类药物, 靶向细胞壁的棘白菌素类药物更具选择性, 且毒性更小, 极大地降低了侵袭性念珠菌感染的死亡率^[35]。这类药物对包括念珠菌、曲霉菌在内的许多致命侵入型真菌具有杀伤作用。截至目前, 全球共上市了4款棘白菌素类药物, 根据其作用时间的不同分为短效型和长效型两大类, 如表1所示。

1.3.1 作用机制

棘白菌素类药物通过干扰真菌细胞壁的合成来发挥抗真菌作用。而在动物细胞中并不存在细胞壁, 因此抑制其合成是抗真菌药物的最佳靶点^[36]。真菌细胞壁的主要成分包括 β -(1,3)-*D*-葡聚糖、 β -(1,4)-*D*-葡聚糖、 β -(1,6)-*D*-葡聚糖、 α -葡聚糖、几丁质、甘露聚糖和多种糖蛋白^[37]。在这些成分中, 葡聚糖是维持细胞壁完整性的核心, 约占真菌细胞壁成分的50%~60%, 而其

中以 β -(1,3)-*D*-葡聚糖的含量占比最大^[38]。 β -(1,3)-*D*-葡聚糖是由 β -(1,3)-*D*-葡聚糖合酶催化合成的^[39]。 β -(1,3)-*D*-葡聚糖合酶是一种跨膜异聚糖基转移酶, 由Fks1p亚基和Rho1p亚单位(属于GTPase家族)组成。Fks1p亚基具有催化功能, 而Rho1p亚单位起到调节作用。棘白菌素类药物通过非竞争性结合Fks1p亚基, 从而抑制其活性, 导致 β -(1,3)-*D*-葡聚糖生物合成受阻。这一过程使得真菌细胞壁结构异常, 继而抑制了真菌的生长或引起其渗透压失衡而死亡, 整个过程如图4所示^[40]。

1.3.2 代表药物

1.3.2.1 卡泊芬净 (caspofungin) 卡泊芬净是由默克公司在2001年推出的一种新一代抗真菌药物。该药物在纽莫康定B₀的基础上引入了极性带正电荷的氨基基团(图5A), 可以与磷脂带负电荷的磷酸基团形成离子对, 从而增加药物在真菌细胞膜中浓度, 提高其抗真菌活性^[41]。卡泊芬净具有广泛的抗菌谱, 对曲霉菌和念珠菌均表现出良好的抗真菌作用。此外, 对于氟康唑、两性霉素B或氟胞嘧啶耐药的念珠菌也具有较好的作用, 但对隐球菌、镰刀菌、毛孢子菌、皮肤癣菌、接合菌等无作用。

1.3.2.2 米卡芬净 (micafungin) 米卡芬净是由日本藤泽制药在2005年推出的一种药物, 该药物在微生物发酵产物FR901379的基础上引入了3,5-二苯基取代的异恶唑环(图5B), 降低了FR901379所诱导的网状细胞溶解的溶血毒性。米卡芬净对白色念珠菌(包括氟康唑耐药菌株)和大多数非白色念珠菌及曲霉菌(包括两性霉素B耐药曲霉菌)均显示出杀菌活性, 但对新生隐球菌则没有活性^[42]。在筛选抗肿瘤药物的过程中发现, 米卡芬净在抑制肿瘤生长方面具有一定作用, 这为后续开发新的UBE2M抑制剂来治疗肿瘤奠定了基础^[43]。

1.3.2.3 阿尼芬净 (anidulafungin) 阿尼芬净是礼来公司在2006年推出的一种药物。该药物是在棘白菌素B (echinocandin B) 的基础上, 引入烷氧基三苯基侧链(图

Table 1 Classification and indications of existing echinocandins

Class	Drug name	Indication	Company	Time to market
First generation short-acting echinocandin	Caspofungin	Fungal infections in patients with fever and neutropenia, candidemia, invasive aspergillosis (in patients resistant or intolerant to other therapies); oesophageal candidiasis, intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections	Merck & Co	2001.01.26
	Micafungin	Candidemia; oesophageal candidiasis, intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections	Fujisawa Pharmaceutical	2005.03.16
Second generation long-acting echinocandin	Anidulafungin	Candidemia; oesophageal candidiasis, intra-abdominal abscesses, peritonitis, and pleural space infections	Eli Lilly	2006.02.17
	Rezafungin	Invasive candidiasis, aspergillosis and pneumocystis pneumonia	Cidara Therapeutics	2023.03.22

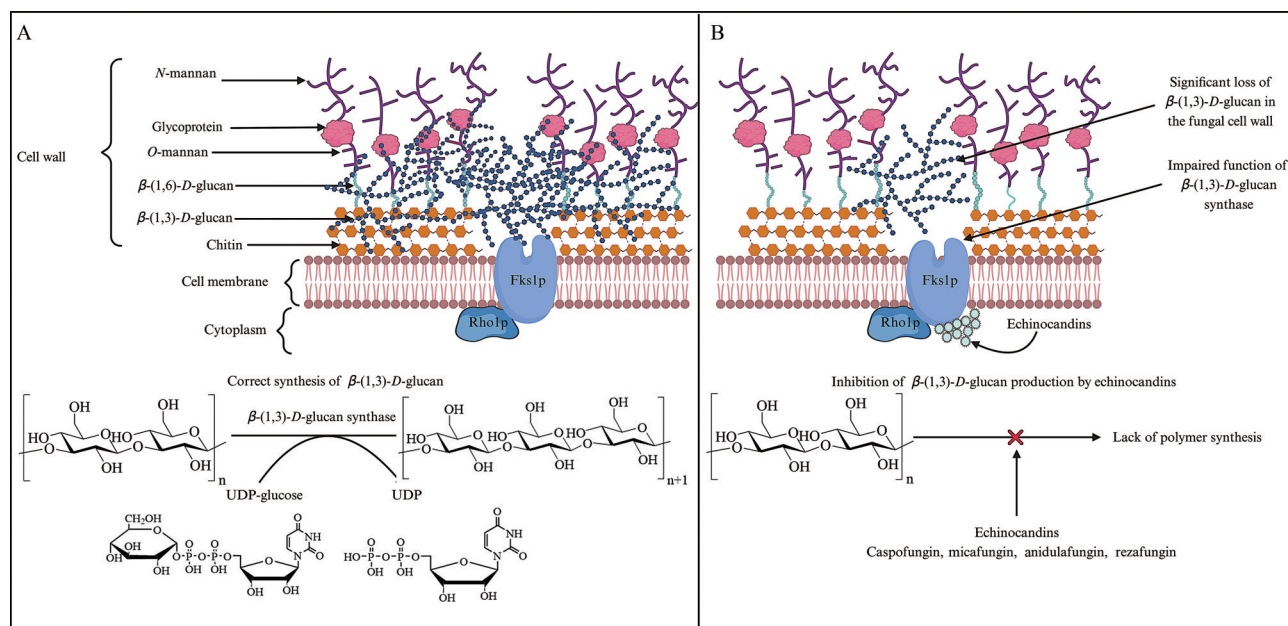


Figure 4 Mechanism of action of echinocandins. A: Normal production of β -(1,3)-*D*-glucan; B: Echinocandins acting on the FKS1p subunit non-competitively inhibit glucan synthase activity disrupting β -(1,3)-*D*-glucan synthesis, leading to fungal cell death caused by cell wall instability. UDP: Uridine-5'-diphosphate; UDP-glucan: Uridine-5'-diphosphoglucose

5C), 降低了其溶血毒性。研究表明, 阿尼芬净对多种念珠菌具有抑菌活性, 包括对唑类药物、两性霉素B和其他棘白菌素类药物耐药的念珠菌均具有抑制作用^[44]。

1.3.2.4 瑞扎芬净 (rezafungin) 瑞扎芬净是2023年新上市的第二代棘白菌素类药物。该药物是以阿尼芬净为先导化合物, 在其结构中引入了胆碱醚结构(图5D)。这种改进解决了阿尼芬净在体内易于在半缩醛胺区域(C5鸟氨酸残基)开环形成缺乏活性的开环肽的问题, 从而提高了药物的稳定性并延长了半衰期。瑞扎芬净展现出对念珠菌、曲霉菌、须发癣菌、红色毛癣菌、石膏样小孢子菌等多种真菌的良好治疗效果, 对其他耐药菌株也表现出疗效^[45]。

1.3.3 棘白菌素类药物目前存在的问题

与其他抗真菌药物相比, 棘白菌素类药物的不良反应较少。然而, 由于其口服易降解且生物利用度低等缺点, 目前只能通过注射途径给药。第一代棘白菌素类药物稳定性较差, 平均半衰期为14 h(小鼠模型),

因此需每日进行静脉注射^[46]。相比之下, 第二代棘白菌素类药物具有较好的稳定性, 并且具有更长的半衰期, 因此显著减少了给药频率, 治疗周期内仅需每周一次的静脉注射(表2)。然而, 该药物的推荐剂量较大, 在给药后患者可能出现腹痛、腹泻、恶心、呕吐、便秘等不良反应^[47]。因此, 研发更为高效的新一代棘白菌素类药物具有重要意义。

1.4 三萜类药物

三萜类抗真菌药物与棘白菌素类药物的作用机制相似, 都是通过抑制 β -(1,3)-*D*-葡聚糖合酶来发挥抗菌活性。然而, 与棘白菌素类药物相比, 2021年上市的艾瑞芬净(ibrexafungin, 图6)在结构上完全不同。值得注意的是, 艾瑞芬净口服生物利用度高, 可口服用药, 使患者在出院后的依从性更高。

安麻吩金(enfumafungin)是一种半缩醛三萜糖苷, 最初由默克公司从植物内生菌(*Hormonema sp.*)的真菌菌株发酵物质中分离而得。安麻吩金在半缩醛

Table 2 Characteristics of echinocandins. $t_{1/2}$: half-life

Echinocandin	Storage	Stability	$t_{1/2}$ /h	Frequency of administration	Dosage /mg
Caspofungin	At temperatures ≤ 25 °C for 24 h or at 2–8 °C for 48 h	Thermal degradation, Hydrolytic degradation	9–11	Dosing daily	50
Micafungin	Stable for 24 h at room temperature when protected from light	Thermal degradation, Hydrolytic degradation, Photodegradation	11–17	Dosing daily	100
Anidulafungin	Stable for 24 h at room temperature when protected from light	Thermal degradation, Hydrolytic degradation	24–26	Dosing daily	100
Rezafungin	Stable for over one year and shows minimal degradation	Relatively stable	129–133	Dosing weekly	200

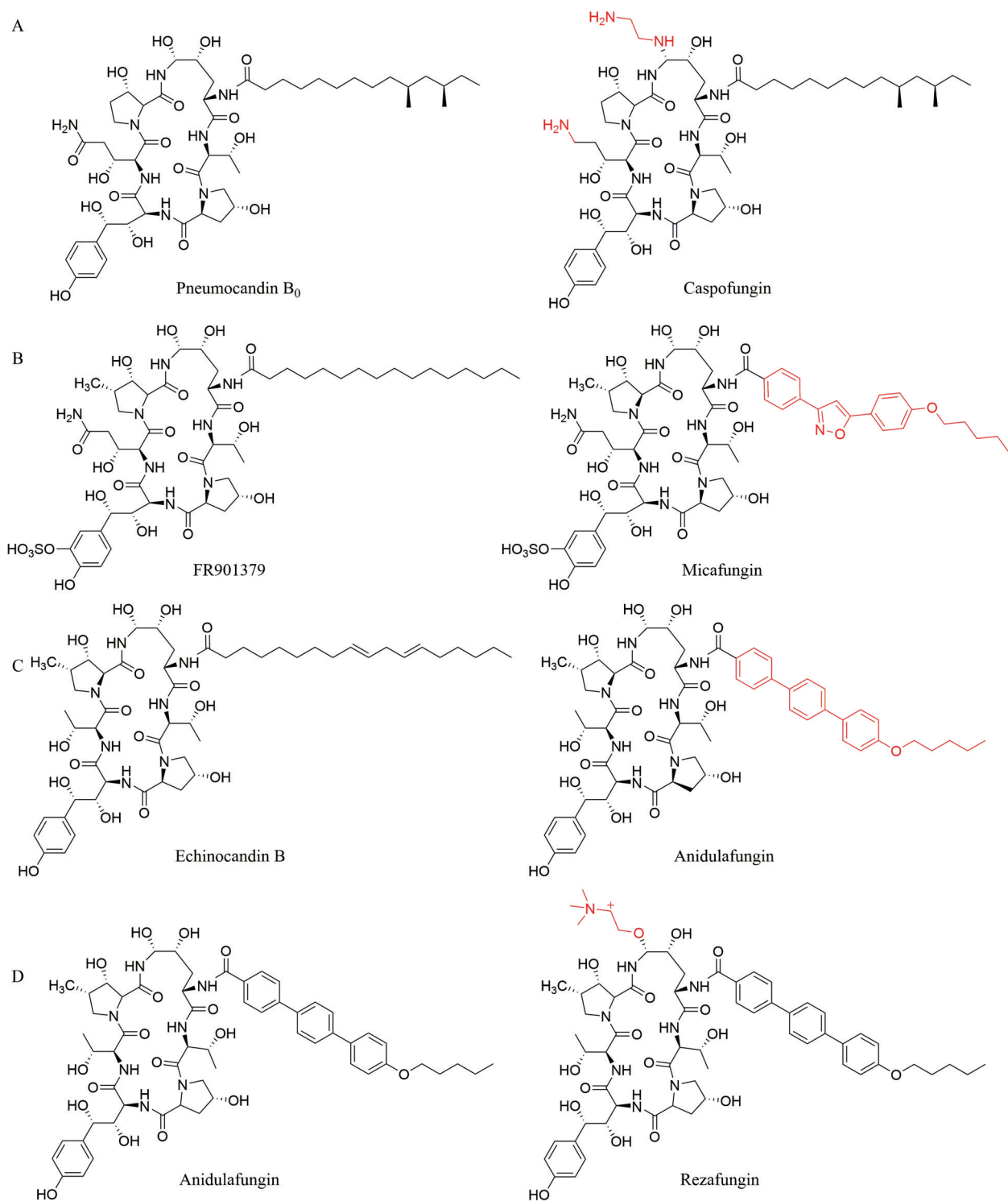


Figure 5 The chemical structures of caspofungin (A), micafungin (B), anidulafungin (C), rezafungin (D) and compounds optimized form. The structural modifications are shown in red

部位以两种相互转化的形式存在, 并且它可以作为 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶的特异性抑制剂^[48]。为了改善药代动力学特性, 尤其是改善口服生物利用度, 研究人员以安麻吩金为先导物, 对其进行结构修饰。通过去除 C-25 位的不稳定半缩醛, 以亲水性含氮芳香杂环

替代 C-2 位的乙酰氧基, 以氨基醚部分取代 C-3 糖苷, 最终合成了艾瑞芬净。这种结构修饰不仅提高了口服利用度, 同时也保持了艾瑞芬净的抗真菌效力^[49]。

2 新型半合成抗真菌药物的研发

可用的抗真菌药物的局限性促使人们着手研发新

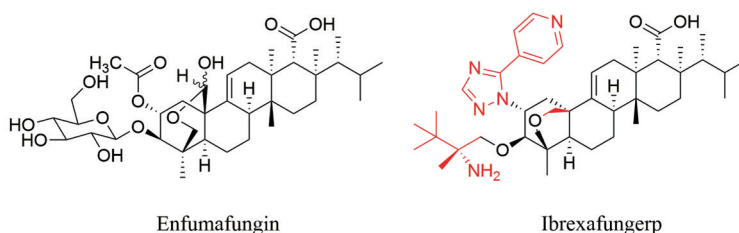


Figure 6 The chemical structures of enfumafungin and ibrexafungerp. The structural modifications are shown in red

的药物来解决这些问题。除了对现有抗真菌药物进行结构修饰与改造外,还有一些具有新靶点和作用机制的药物也正在研发之中^[50],其中包括 BSG005、VL-2397 和 aureobasidin A, 如表 3 所示。

2.1 BSG005

BSG005 (图 7) 是一种广谱抗真菌药物,由天然抗生素制霉菌素改造而来^[51],该药物通过类似制霉菌素的机制对多种真菌菌株表现出杀菌活性,包括抗唑类和抗棘白菌素的曲霉菌及假丝酵母菌。与原有多烯类抗真菌药物相比,BSG005 克服了多烯类药物的主要缺点,不会引起肾毒性^[51]。目前, Biosergen 公司正在开发用于侵袭性真菌感染的静脉注射治疗,如侵袭性

曲霉和毛霉菌感染,I期临床试验已经在健康成年人中启动。2021年,该产品在美国被授予孤儿药资格,用于治疗侵袭性曲霉病。

2.2 VL-2397

VL-2397 是从桃色枝顶孢霉菌培养物中分离出来的用于治疗肺曲霉菌感染的天然环状六肽^[52]。这种六肽的结构类似于真菌铁色素载体 (ferrichrome siderophore, 图 7), 可以通过特异性铁载体铁转运蛋白 1 (Sit1) 进入真菌细胞, 然后通过未知机制破坏细胞内结构。由于在哺乳动物细胞中未检测到 Sit1, 因此认为即使在高浓度下, VL-2397 对真菌细胞也表现出高度选择性毒性^[12]。2015年, VL-2397 在美国获得了孤儿

Table 3 Summary of Aspiring antifungal agents and route of administration, production company, and current status of antifungals in clinical development. PO: Oral administration, IV: Intravenous injection

Agent	Route of administration	Company	Current status	Indication	Clinical trial registration number
BSG005	IV	Biosergen AS	Phase I	Invasive aspergillosis	NCT04921254
VL-2397	IV	Vical Biotechnology	No current development plans-phase II trial terminated early	Invasive aspergillosis	NCT03327727
Aureobasidin A	PO/IV	Takara Bio Group	Preclinical	Not available	Not available

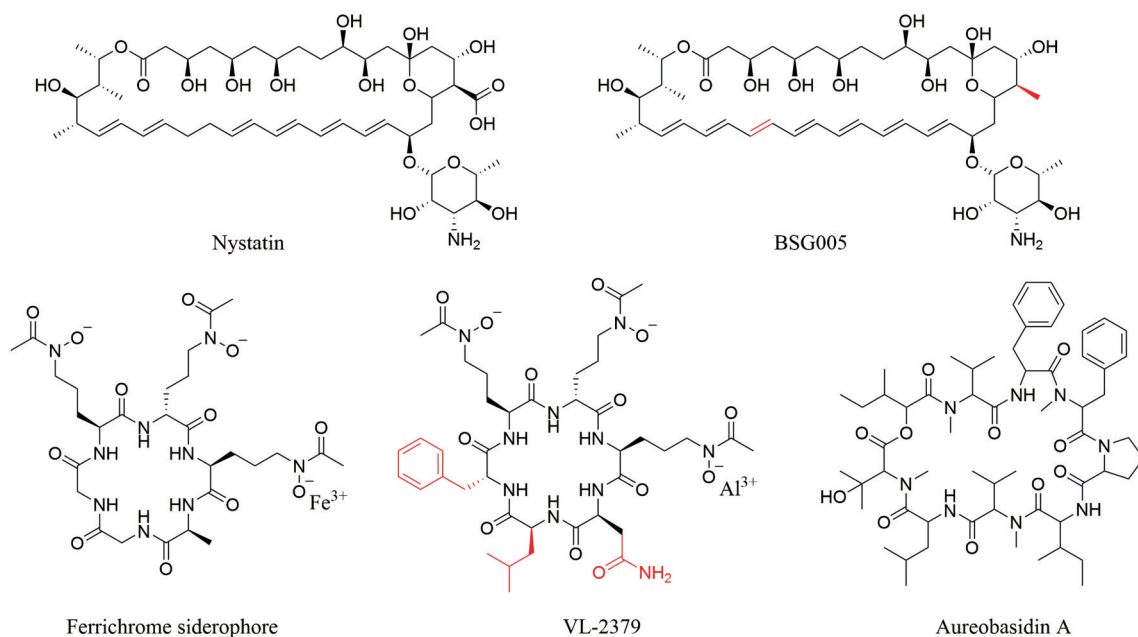


Figure 7 The chemical structures of nystatin, BSG005, ferrichrome siderophore, VL-2397 and aureobasidin A. The structural modifications are shown in red

药和传染病药品资质, 用于治疗侵袭性曲霉病。

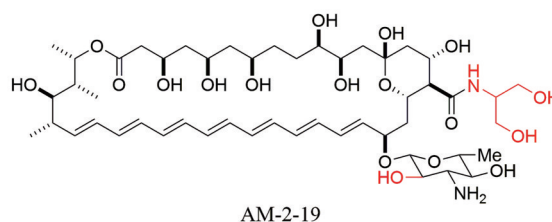
2.3 金担子素 A

金担子素 A (aureobasidin A, 图 7) 也被称为短梗霉素 A, 是一种来源于丝状真菌 *Aureobasidium pullulans* No. R106 的环酯肽类抗真菌药物^[53]。这种天然产物的作用机制主要是通过抑制真菌生长所需的肌醇磷脂酰神经酰胺合成酶活性, 阻碍神经酰胺向肌醇磷脂酰神经酰胺的转化过程, 从而使得鞘脂类物质的合成受到影响, 导致细胞膜破裂, 最终引发真菌细胞的死亡。除了对真菌菌株具有广谱抗性外, 金担子素 A 还具有显著的抗弓形虫增殖速殖子形式活性^[54]。

3 展望与挑战

随着肿瘤和自身免疫疾病患者数量的增加, 越来越多患者面临感染侵袭性真菌的风险。由于药物相互作用和抗真菌药物的耐药性, 侵袭性真菌感染的治疗面临着重大的挑战。目前临床上使用的天然来源的抗真菌药物主要包括多烯类、部分核苷类、棘白菌素类和三萜类药物。其中两性霉素 B 可用于治疗侵袭性真菌感染, 但由于其严重的肾毒性等毒副作用, 极大地限制了临床安全用药剂量范围和治疗效果, 成为临床使用的二线药物。研究人员为解决其肾毒性的缺点, 研发了几种脂质结合制剂, 但由于价格昂贵、有残留毒性等缺点也限制了它们的使用^[21]。除此之外, 科学家也对多烯类药物抗真菌机制进一步研究, Martin D. Burke 团队^[55]发现与以往认为的多烯类药物抗真菌机制 (形成离子通道使真菌细胞膜通透来杀伤真菌) 相反, 两性霉素 B 可通过从真菌细胞膜的脂质双分子层中提取麦角甾醇形成大的膜外海绵状复合物导致孔隙形成和离子泄漏, 从而杀伤真菌。与之类似, 两性霉素 B 也可通过这种机制提取并结合人体正常细胞膜上最常见的胆固醇, 从而造成肾毒性。该团队对两性霉素 B-麦角甾醇和两性霉素 B-胆固醇海绵状复合物结构表征的揭示, 为设计不与胆固醇结合但保留麦角甾醇结合能力的两性霉素 B 衍生物提供了方向。糖基化部分 C2' 差向异构的修饰, 使其在保留麦角甾醇结合的情况下减少与胆固醇结合, 显著降低了多烯类药物的毒性; C16 位的羧酸转化为酰胺化修饰最终得到了 AM-2-19 (图 8), 在降低肾毒性的同时, 增强了抗真菌活性。AM-2-19 毒性的显著降低, 为后续新型抗真菌两性霉素 B 衍生物奠定了基础, 也可能为其他针对特定靶点的抗真菌药物的研发提供启示, 造福更多真菌感染患者。

与其他几类药物相比, 棘白菌素类药物通过靶向抑制真菌细胞壁的合成来发挥抗真菌作用, 不良反应较少, 更由于其抗真菌谱广、抗真菌活性强、安全性高、



AM-2-19

Figure 8 The chemical structures of AM-2-19. The structural modifications are shown in red

无交叉耐药性、药物相互作用少等特点, 目前已被推荐用于治疗侵袭性真菌感染的一线药物。尽管有这些优点, 但水溶性差及口服生物利用率低仍是棘白菌素类药物不容忽视的问题, 且目前上市的该类物质仅有注射剂这一剂型。由于水溶性极差导致化合物在制剂过程中需要采用毒性较大的增溶性辅料, 如 Tween 80 等, 静脉注射的应用方式则使得患者的顺应性大大降低。此外, 高昂的研发成本和昂贵的售价, 加上需要每日给药, 大大增加了患者的经济负担, 在一定程度上限制了它们的使用。因此, 开发具有水溶性好、抗真菌活性强、毒副作用低和成本低的化合物是科研人员努力的方向。目前市场上共有 4 款棘白菌素类药物, 虽然它们的先导化合物存在些许差异, 但尚有多处可作为化学修饰与基团变换的位点, 例如季铵离子的引入开启了二代长效型棘白菌素类药物的研究, 进一步探索可能带来更优异的化合物。除此之外, 当前棘白菌素类药物目前的修饰策略集中在脂肪酸侧链及环肽侧链基团, 利用合成生物学技术对环肽母核氨基酸进行改造发现更高效化合物也是将来开发方向。三萜类药物与棘白菌素类药物具有类似的作用机制, 但其口服生物利用度更高, 可减轻静脉给药的负担。尽管目前仅有艾瑞芬净一种药物上市, 但这为未来三萜类化合物的研发奠定了坚实基础。随着 2023 年对真菌细胞壁 β -(1,3)-D-葡聚糖合酶结构的揭示, 棘白菌素类药物和三萜类药物的改良迎来了新的开端, 通过运用计算机辅助药物设计和分子对接技术, 为新型抗真菌药物的研发提供了便捷通道。

本文除了介绍现有的抗真菌药物外, 还讨论了一些目前正在开发的具有新靶点和作用机制的半合成抗真菌药物。其中包括抑制真菌鞘脂类物质合成的金担子素 A 和与铁色素载体结构相似的 VL-2397。随着大数据的发展, 通过筛选海洋生物、微生物及植物等来发现具有抗真菌活性的天然产物也为后续新型抗真菌药物的研发奠定基础。此外, 在过去的 10 年中, 人们对药物重新定位作为抗真菌药物开发手段的策略也越来越感兴趣。与艰巨而漫长的新药开发过程相比, 现有

药物的新治疗适应症研究成本更低、持续时间更短、成功的可能性更大。因此, 药物重新定位可以加快新型抗真菌药物的部署, 并显著缩短从实验室到临床使用的时间, 这在多重耐药和新出现的病原体的情况下尤其重要。而现有数据库有的已收集数百种现有药物, 使筛选和识别具有抗真菌活性的药物变得更加方便和有效。

作者贡献: 初芄洁负责文章撰写、文献检索和绘制插图; 郑岩、苏霜霜、吴雪松、闫阔负责文献检索和绘制插图; 陈少欣、王宏博负责文章整体构思、布局和文章修改。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

- [1] Brown GD, Denning DW, Gow NA, et al. Hidden killers: human fungal infections [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 165rv13.
- [2] Almeida F, Rodrigues ML, Coelho C. The still underestimated problem of fungal diseases worldwide [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 214.
- [3] O'Brien HE, Parrent JL, Jackson JA, et al. Fungal community analysis by large scale sequencing of environmental samples [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71: 5544-5550.
- [4] Boral H, Metin B, Döğen A, et al. Overview of selected virulence attributes in *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, and *Exophiala dermatitidis* [J]. *Fungal Genet Biol*, 2018, 111: 92-107.
- [5] Du H, Bing J, Hu TR, et al. *Candida auris*: epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence [J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16: e1008921.
- [6] Chowdhary A, Tarai B, Singh A, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* infections in critically ill coronavirus disease patients, india, april-july 2020 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2020, 26: 2694-2696.
- [7] Bongomin F, Gago S, Oladele RO, et al. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision [J]. *J Fungi (Basel)*, 2017, 3: 57.
- [8] Song XT, Zhao ZT, Wang AP. Advances in novel systemic antifungal agents [J]. *Chin J Mycol (中国真菌学杂志)*, 2023, 18: 370-376.
- [9] Curto MÁ, Butassi E, Ribas JC, et al. Natural products targeting the synthesis of β -(1,3)-D-glucan and chitin of the fungal cell wall. Existing drugs and recent findings [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153556.
- [10] Mishra NN, Prasad T, Sharma N, et al. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2007, 54: 201-235.
- [11] McCarthy MW, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216: S474-S483.
- [12] Van Daele R, Spriet I, Wauters J, et al. Antifungal drugs: what brings the future? [J]. *Med Mycol*, 2019, 57: S328-S343.
- [13] Wang GY, Yang Y, Che BQ, et al. Progress in antifungal drugs and drug resistance mechanisms [J]. *Lett Biotechnol (生物技术通讯)*, 2018, 29: 6.
- [14] Iacapraro G. A new antifungal antibiotic: amphotericin B: its application in the treatment of the gastrointestinal syndrome caused by wide-spectrum antibiotics [J]. *Prensa Med Argent*, 1958, 45: 3294-3301.
- [15] Xu BX, Liu QB. Clinical application and research progress of antifungal drugs [J]. *J Mod Med Health (现代医药卫生)*, 2022, 38: 2435-2440.
- [16] Li CY, Chi C, Yin CH. Treatment of invasive fungal diseases [J]. *Chin J Med (中国医刊)*, 2017, 52: 4.
- [17] Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, et al. Amphotericin B: time for a new "gold standard" [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 415-425.
- [18] Schneider H, Brown JR, Muirhead EE. Use of fungizone and polymyxin B in isolation of naturally infected tissues [J]. *Nature*, 1962, 195: 396-397.
- [19] Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections [J]. *Drugs*, 2001, 61: 13-25.
- [20] Chen LA. Clinical application and progress of antifungal drugs [J]. *Chin J Pract Intern Med (中国实用内科杂志)*, 2008, 28: 708-710.
- [21] Wang Y, Ke XY, Voo ZX, et al. Biodegradable functional polycarbonate micelles for controlled release of amphotericin B [J]. *Acta Biomater*, 2016, 46: 211-220.
- [22] Han XY, Song YL, Bai P, et al. Systematic classification of antifungal drugs, resistance mechanisms and development of new drugs [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学)*, 2019, 36: 1430-1436.
- [23] Zotchev SB. Polyene macrolide antibiotics and their applications in human therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10: 211-223.
- [24] Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of *Oropharyngeal candidiasis* associated with HIV infection in adults and children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 11: Cd003940.
- [25] Barnes MJ, Boothroyd B. The metabolism of griseofulvin in mammals [J]. *Biochem J*, 1961, 78: 41-43.
- [26] Banic S, Lunder M. Additive effect of the combination of griseofulvin and ketoconazole against *Microsporum canis* *in vitro* [J]. *Mycoses*, 1989, 32: 487-489.
- [27] Corvis Y, Barzyk W, Brezesinski G, et al. Interactions of a fungistatic antibiotic, griseofulvin, with phospholipid monolayers used as models of biological membranes [J]. *Langmuir*, 2006, 22: 7701-7711.
- [28] Suzuki S, Isono K, Nagatsu J, et al. A new antibiotic, polyoxin A [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1965, 18: 131.
- [29] Oada H. Discovery and applications of nucleoside antibiotics

- beyond polyoxin [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2019, 72: 855-864.
- [30] Isono K, Asahi K, Suzuki S. Studies on polyoxins, antifungal antibiotics. 13. The structure of polyoxins [J]. *J Am Chem Soc*, 1969, 91: 7490-7505.
- [31] Endo A, Misato T. Polyoxin d, a competitive inhibitor of UDP-*N*-acetylglucosamine: chitin *N*-acetylglucosaminyltransferase in *Neurospora crassa* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1969, 37: 718-722.
- [32] Ren ZN, Chhetri A, Guan ZQ, et al. Structural basis for inhibition and regulation of a chitin synthase from *Candida albicans* [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2022, 29: 653-664.
- [33] Wu YN, Zhang M, Yang YZ, et al. Structures and mechanism of chitin synthase and its inhibition by antifungal drug nikkomyacin Z [J]. *Cell Discov*, 2022, 8: 129.
- [34] Emri T, Majoros L, Tóth V, et al. Echinocandins: production and applications [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2013, 97: 3267-3284.
- [35] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of america [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62: e1-50.
- [36] Garcia-Rubio R, De Oliveira HC, Rivera J, et al. The fungal cell wall: candida, cryptococcus, and aspergillus species [J]. *Front Microbiol*, 2020, 10: 2993.
- [37] Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function [J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5: FUNK-0035-2016.
- [38] Cortés JCG, Curto MÁ, Carvalho VSD, et al. The fungal cell wall as a target for the development of new antifungal therapies [J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37: 107352.
- [39] Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43: 1647-1657.
- [40] Szymański M, Chmielewska S, Czyżewska U, et al. Echinocandins-structure, mechanism of action and use in antifungal therapy [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37: 876-894.
- [41] Balkovec JM, Hughes DL, Masurekar PS, et al. Discovery and development of first in class antifungal caspofungin (CANCIDS®)--a case study [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 15-34.
- [42] Hu Y, Yan K, Mei D. Progress in current situation of micafungin on clinical pharmaceutical characteristics [J]. *Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志)*, 2016, 32: 1519-1522.
- [43] Mamun MAA, Liu S, Zhao LJ, et al. Micafungin: a promising inhibitor of UBE2M in cancer cell growth suppression [J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 260: 115732.
- [44] Murdoch D, Plosker GL. Anidulafungin [J]. *Drugs*, 2004, 64: 2249-2258.
- [45] Garcia-Effron G. Rezafungin-mechanisms of action, susceptibility and resistance: similarities and differences with the other echinocandins [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 64: 262.
- [46] Gintjee TJ, Donnelley MA, Thompson GR 3rd. Aspiring antifungals: review of current antifungal pipeline developments [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6: 28.
- [47] Sandison T, Ong V, Lee J, et al. Safety and pharmacokinetics of CD101 IV, a novel echinocandin, in healthy adults [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61: e01627-16.
- [48] Schwartz RE, Smith SK, Onishi JC, et al. Isolation and structural determination of enfumafungin, a triterpene glycoside antifungal agent that is a specific inhibitor of glucan synthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 4882-4886.
- [49] Apgar JM, Wilkening RR, Greenlee ML, et al. Novel orally active inhibitors of β -1,3-glucan synthesis derived from enfumafungin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 5813-5818.
- [50] Bouz G, Doležal M. Advances in antifungal drug development: an up-to-date mini review [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14: 1312.
- [51] Brautaset T, Sletta H, Degnes KF, et al. New nystatin-related antifungal polyene macrolides with altered polyol region generated *via* biosynthetic engineering of *Streptomyces noursei* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77: 6636-6643.
- [52] Nakamura I, Kanasaki R, Yoshikawa K, et al. Discovery of a new antifungal agent ASP2397 using a silkworm model of *Aspergillus fumigatus* infection [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2017, 70: 41-44.
- [53] Ikai K, Takesako K, Shiomi K, et al. Structure of aureobasidin A [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1991, 44: 925-933.
- [54] Alqaisi AQI, Mbekeani AJ, Llorens MB, et al. The antifungal aureobasidin A and an analogue are active against the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* but do not inhibit sphingolipid biosynthesis- corrigendum [J]. *Parasitology*, 2018, 145: 156.
- [55] Maji A, Soutar CP, Zhang JB, et al. Tuning sterol extraction kinetics yields a renal-sparing polyene antifungal [J]. *Nature*, 2023, 623: 1079-1085.