泊沙康唑防治侵袭性肺部真菌感染的机制与临床研究进展

唐德祝*，彭　丽#（重庆医科大学附属第一医院呼吸内科，重庆　400016）

中图分类号　R453.9　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2017）10-1430-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.36

摘　要　目的：为泊沙康唑防治侵袭性肺部真菌感染（IPFI）的机制研究与临床应用提供参考。方法：以“Posaconazole”“Invasive pulmonary fungal infection”“泊沙康唑”“侵袭性肺部真菌感染”等为关键词，组合查询2001年1月－2015年10月在PubMed、SpringerLink、Wiley Online Library、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献，对泊沙康唑的药品基本信息、药动学/药效学特征、药理作用及其作用机制和临床研究进行综述。结果：共检索到相关文献3 478篇，其中有效文献51篇。泊沙康唑属于三唑类抗真菌药，其分子结构的特点是在母环基础上延伸出一条侧链，具有呋喃环，同时以氯代替了苯环上的氟，可抑制真菌细胞膜上合成麦角固醇的关键酶羊毛甾醇14α-去甲基化酶，从而发挥抗真菌作用；其具有耐药性低、生物利用度高、肺内浓度高等特点。泊沙康唑在小鼠肺内的药物浓度高，药-时曲线下面积与最低抑菌浓度的比值可达440.91，对感染肺曲霉菌、毛霉菌的小鼠具有抗真菌效果。泊沙康唑对IPFI有一定效果，甚至可作为难治性IPFI的挽救治疗用药，但仅限于临床观察研究和个案报道，尚需更多高质量的临床随机对照研究进一步评估其防治IPFI的价值。

关键词　泊沙康唑；侵袭性肺部真菌感染；防治

近年来，随着广谱抗生素、免疫抑制剂的大量应用和侵袭性操作的增多及免疫缺陷宿主的增加，侵袭性真菌感染（IFI）的发病率逐年上升[1-3]。免疫缺陷患者中有2%～49%合并IFI，病死率在20%～70%之间[4-8]。侵袭性肺部真菌感染（IPFI）是一种发病率、病死率均较高的IFI，以非念珠菌感染为主，可选用抗真菌药极其有限[9-11]。泊沙康唑是一种新型三唑类广谱抗真菌药，由于其毒性小、安全性好、生物利用度高，在国外用于难治性真菌感染及免疫力低下患者防治侵袭性曲霉菌或白色念珠菌感染[12-13]，但国内对此药的研究并不多见。笔者以“Posaconazole”“Invasive pulmonary fungal infection”“泊沙康唑”“侵袭性肺部真菌感染”等为关键词，组合查询2001年1月－2015年10月在PubMed、SpringerLink、Wiley Online Library、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果，共检索到相关文献3 478篇，其中有效文献51篇。现对泊沙康唑的药品基本信息、药动学/药效学特征、药理作用及其作用机制和临床研究进行综述，为其防治IPFI的机制与临床研究提供参考。

1　药品基本信息

泊沙康唑，英文名：Posaconazole，属于第二代三唑类抗真菌药，于2006年9月由美国FDA批准上市。其分子式为：$C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$，分子结构与氟康唑、伏立康唑不同，它在母环基础上延伸出一条侧链，这与伊曲康唑相似。但泊沙康唑的独特之处在于其具有呋喃环，同时以氯代替了苯环上的氟，可抑制真菌细胞膜上合成麦角固醇的关键酶羊毛甾醇14α-去甲基化酶（CYP51），从而发挥抗真菌作用[12,14]。

2　药动学/药效学特征

泊沙康唑的表观分布容积大，蛋白结合率高达98%，单次给药后5～8 h血药浓度达峰，半衰期为20 h左右[15-16]。就健康成人而言，其年龄、性别和人种对稳态药动学影响较小[17]。采用每次400 mg、每日2次及每次200 mg、每日4次的给药方式较每次800 mg、每日1次的给药方式而言，其生物利用度分别增加98%、220%[18]。动物实验显示，泊沙康唑在治疗免疫力低下小鼠的IPFI时疗效优于其他抗真菌药[19-20]。对于野生型CYP51和突变型CYP51的侵袭性曲霉菌，泊沙康唑的最低抑菌浓度（MIC）分别为0.25～0.5、1～8 mg/L，但是两者的药效学指标没有明显差异[21]。Howard SJ等[20]研究发现，当药-时曲线下面积（AUC）/MIC为89.88、166.90、308.5、440.91时，泊沙康唑的最大抗菌效应分别为20%、50%、80%、90%。王雪洁等[22]检测了耐氟康唑的念珠菌及耐伊曲康唑的烟曲霉对泊沙康唑的药物敏感性，结果显示上述耐药株对泊沙康唑的MIC分别为0.125～1、0.06～0.5 μg/mL。

Conte JE等[23]在25名健康成年人中进行了一项为期14 d有关泊沙康唑药动学特征的研究，受试者每天服用2次400 mg泊沙康唑，结果在肺上皮黏液层及肺泡细胞内药物的最大浓度分别为（1.86±1.30）、（87.7±65.0）g/L，均高于90%抑菌浓度（MIC_{90}）即0.5 g/L，$AUC_{0-24\ h}$/MIC_{90}值分别为73.2、2 860。这些数据表明泊沙康唑在肺内浓度较高。2010年，该团队又对肺移植患者的血液、肺上皮黏液层、肺泡细胞中泊沙康唑的药动学进行了研究，受试者每天服用2次400 mg泊沙康唑混悬剂，并同时辅以高脂饮食，结果血液、肺上皮黏液层、肺泡细胞内的最大药物浓度分别为（1.3±0.4）、（1.3±1.7）、

* 硕士研究生。研究方向：肺部感染性疾病。电话：023-89012016。E-mail：315049929@qq.com
#通信作者：副教授，硕士生导师。研究方向：肺部感染性疾病。电话：023-89012016。E-mail：pli1228@163.com

（55.4 ± 44.0）μg/mL，$AUC_{0-12\ h}/MIC_{90}$值分别为21.98、22.42、1 060。Conte JE、郑昌成等[24-25]研究发现，针对曲霉菌属采用泊沙康唑每次400 mg、每日2次的给药方案，在血液、肺上皮黏液层、肺泡细胞内的药物浓度持续高于MIC_{90}，甚至该药在肺泡细胞内及肺泡细胞膜内的浓度分别是血液中的40倍及400倍。

3　药理作用及其作用机制

泊沙康唑最常见的剂型是口服混悬剂，具有亲脂性；相较低脂饮食而言，高脂饮食可使药物的吸收加倍，提高其生物利用度[26]。当饮用酸性饮料降低胃酸pH值时，泊沙康唑的最大血药峰浓度可增加92%[27]。为提高该药的生物利用度，美国FDA分别于2013、2014年批准该药的缓释片及静脉制剂上市。泊沙康唑缓释片需要整颗口服，当每日口服300 mg时，其稳态血药浓度介于500～2 500 ng/mL之间，其安全性及耐受性与口服混悬剂相当[28-31]。泊沙康唑静脉制剂在侵袭性真菌易感的患者中有良好的耐受性，每天静脉注射300 mg泊沙康唑时可以达到高目标浓度，并且有较好的安全性[32]。

泊沙康唑可抑制麦角固醇的关键酶CYP51，因而其可以干扰真菌细胞生长，发挥抗真菌作用；泊沙康唑对人类细胞的P_{450}酶影响较小，药物活性更高、更安全；而且其受14α-脱甲基酶密码子（ERG11）突变的影响更小，与跨膜转运蛋白的结合力更低，在理论上不易诱发外排泵相关性耐药，甚至对耐氟康唑或伏立康唑的突变株亦有抑制作用[33-34]。Seyedmousavi S等[35-36]研究表明，在感染侵袭性肺曲霉菌的小鼠模型中，按小鼠体质量给予泊沙康唑最小剂量4 mg/kg，在肺上皮黏液层、血浆中$AUC_{0-24\ h}/MIC$值分别为1.76、14.69，此剂量可以在局部达到足够高的药物浓度以有效抑制曲霉菌生长。对于肺部感染毛霉菌的免疫缺陷小鼠，使用两性霉素B脂质体和泊沙康唑抗真菌治疗在提高患病动物生存时间上差异不大，二者均可有效减少肺真菌负荷，但泊沙康唑略优于两性霉素B脂质体，同时不良反应更少[37]。此外，泊沙康唑也是唯一一个可持续抑制接合菌感染的唑类药物，体外实验证实，其抗真菌活性甚至强于其他唑类药[38]。

4　临床研究

由于临床前期实验提示泊沙康唑抗菌谱广、安全性高，因此被用于治疗IFI，尤其是难治性口咽念珠菌感染患者和具有IFI高危因素的患者。到目前为止，尚无高质量的随机对照研究公开发表，但有较多的回顾性研究、临床观察性研究和个案报道。

Felton TW等[39]进行了一项回顾性研究，该研究综合临床和影像学方法评估泊沙康唑治疗肺部侵袭性曲霉菌感染的疗效。该研究共纳入79例患者，采用泊沙康唑每次400 mg、每日2次治疗，其中58例将泊沙康唑作为挽救治疗用药，53例曾使用过伊曲康唑，44例曾使用过伏立康唑。结果显示，在治疗第6个月时泊沙康唑的有效率为61%，在治疗12个月时有效率为46%；不良反应主要为恶心、皮疹。Chishimba L等[40]利用真菌致敏性重症哮喘（SAFS）和变应性支气管肺曲菌病（ABPA）来评估伏立康唑或泊沙康唑作为二线或三线用药的疗效。研究人员分析了33个治疗案例，24例使用伏立康唑（治疗ABPA，n=19；治疗SAFS，n=5），9例使用泊沙康唑（治疗ABPA，n=9）。在治疗第3、6、12个月时泊沙康唑的整体临床改善率均为78%，而伏立康唑的分别为68%、75%、71%。整个研究中没有发现泊沙康唑治疗失败的案例，而在伏立康唑治疗的案例中有8例（33%）换药为泊沙康唑。Catanzaro A等[41]研究表明，泊沙康唑治疗慢性肺球孢子菌病有一定效果，并且有良好的耐受性。

Lee HJ等[42]报道了2例IPFI病例，患者在使用泊沙康唑之前曾使用过多种抗真菌药，包括两性霉素B、两性霉素B脂质体、卡泊芬净，但是以上药物治疗效果不佳，而采用泊沙康唑作为挽救治疗方案，取得了部分缓解。同时也有案例分别报道泊沙康唑成功治疗肺暗色丝孢霉病、肺烟曲霉菌病、肺子囊菌病、肺毛霉菌病及肺接合菌病[43-46]。孙艳等[47]报道了1例泊沙康唑成功治愈造血干细胞移植术后IPFI的病例，该患者早期预防性使用氟康唑，在考虑真菌感染后换用伏立康唑及卡泊芬净，但由于副作用及疗效不佳，遂改为泊沙康唑治疗，用药2 d后患者临床症状改善，4 d后肺部影像学好转，连续使用6周后患者无病生存。

5　结语

已有临床观察和对照研究探讨了泊沙康唑对免疫缺陷患者防治IFI的有效性[48-51]，然而单纯针对IPFI的随机对照研究却相对缺乏。就已发表的文献而言，泊沙康唑治疗难治性肺部侵袭性曲霉菌病及ABPA有良好的效果，可降低肺部感染加重及哮喘急性加重的频率，并且对罕见的IPFI也有疗效，可以作为IPFI的挽救用药。然而这些都仅限于临床观察研究和个案报道，尚需更多高质量的临床随机对照研究进一步评估泊沙康唑防治IPFI的价值。

参考文献

[1] Gil L，Kozlowska-Skrzypczak M，Mol A，*et al*. Increased risk for invasive aspergillosis in patients with lymphoproliferative diseases after autologous hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*，2009，43(2)：121-126.

[2] Hong HL，Lee YM，Kim T，*et al*. Risk factors for mortality in patients with invasive mucomycosis[J]. *Infect Chemother*，2013，45(3)：292-298.

[3] 闫晓培，宗峰，赵新云，等.非移植患者侵袭性真菌病165例病原谱和易感因素分析[J].中华结核和呼吸杂志，2014，37(7)：487-491.

[4] Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, *et al*. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(2): 144-149.

[5] Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, *et al*. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8): 327-340.

[6] Klingspor L, Saaedi B, Ljungman P, *et al*. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre (2005-2009)[J]. *Mycoses*, 2015, 58(8): 470-477.

[7] Koyama K, Ohshima N, Suzuki J, *et al*. Evaluation of clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis depending on the underlying lung diseases: emphysema vs prior tuberculosis[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(11): 795-801.

[8] Nucci M. Emerging moulds: Fusarium, Scedosporium and Zygomycetes in transplant recipients[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2003, 16(6): 607-612.

[9] 王淼, 杜瑜, 尹小文. 2011年1月—2013年1月某院侵袭性肺部真菌感染患者的抗真菌药物应用分析[J]. 中国药房, 2013, 24(42): 3952-3955.

[10] Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, *et al*. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(6): 928-930.

[11] Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, *et al*. Frequency and evolution of azole resistance in Aspergillus fumigatus associated with treatment failure[J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(7): 1068-1076.

[12] Nagappan V, Deresinski S. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal agent[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(12): 1610-1617.

[13] Clark NM, Grim SA, Lynch 3rd JP. Posaconazole: use in the prophylaxis and treatment of fungal infections[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(5): 767-785.

[14] 刘晓平, 胡春. 泊沙康唑(posaconazole)[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(4): 266-267.

[15] Krieter P, Flannery B, Musick T, *et al*. Disposition of posaconazole following single-dose oral administration in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(9): 3543-3551.

[16] Li Y, Theuretzbacher U, Clancy CJ, *et al*. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of posaconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(6): 379-396.

[17] Sansone-Parsons A, Krishna G, Simon J, *et al*. Effects of age, gender, and race/ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 495-502.

[18] Ezzet F, Wexler D, Courtney R, *et al*. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(2): 211-220.

[19] Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Comparative pharmacodynamics of posaconazole in neutropenic murine models of invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6767-6772.

[20] Howard SJ, Lestner JM, Sharp A, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole for invasive pulmonary aspergillosis: clinical implications for antifungal therapy[J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(9): 1324-1332.

[21] Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, *et al*. Posaconazole pharmacodynamic target determination against wild-type and Cyp51 mutant isolates of Aspergillus fumigatus in an in vivo model of invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(1): 579-585.

[22] 王雪洁, 万喆, 李若瑜, 等. 耐氟康唑念珠菌和耐伊曲康唑烟曲霉对泊沙康唑的敏感性测定[J]. 中国真菌学杂志, 2014, 9(2): 75-78.

[23] Conte JE, Golden JA, Krishna G, *et al*. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole at steady state in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(2): 703-707.

[24] Conte JE, DeVoe C, Little E, *et al*. Steady-state intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of posaconazole in lung transplant recipients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9): 3609-3613.

[25] 郑昌成, 朱小玉, 汤宝林, 等. 泊沙康唑预防或挽救性治疗血液病患者侵袭性真菌病的临床研究[J]. 白血病·淋巴瘤, 2015, 24(12): 732-735.

[26] Courtney R, Radwanski E, Lim J, *et al*. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(3): 804-808.

[27] Krishna G, Moton A, Ma L, *et al*. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(3): 958-966.

[28] Krishna G, Ma L, Martinho M, *et al*. Single-dose phase Ⅰ study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(8): 4196-4201.

[29] Krishna G, Ma L, Martinho M, *et al*. A new solid oral tablet formulation of posaconazole: a randomized clinical tri-

al to investigate rising single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety in healthy volunteers[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(11): 2725-2730.

[30] Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, *et al*. Phase 1b study of new posaconazole tablet for prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with neutropenia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(10): 5758-5765.

[31] Kraft WK, Chang PS, van lersel MLPS, *et al*. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 4020-4025.

[32] Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, *et al*. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 3610-3617.

[33] 孙禾,苏欣,施毅.三唑类抗真菌新药泊沙康唑的药理基础[J].中国新药与临床杂志,2012,31(11):633-637.

[34] Hof H. A new, broad-spectrum azole antifungal: posaconazole-mechanisms of action and resistance, spectrum of activity[J]. *Mycoses*, 2006, 49(Suppl 1): 2-6.

[35] Seyedmousavi S, Brüggemann RJM, Melchers WJG, *et al*. Intrapulmonary posaconazole penetration at the infection site in an immunosuppressed murine model of invasive pulmonary aspergillosis receiving oral prophylactic regimens[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5): 2964-2967.

[36] Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJG, *et al*. Posaconazole prophylaxis in experimental azole-resistant invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1487-1494.

[37] Luo G, Gebremariam T, Lee H, *et al*. Efficacy of liposomal amphotericin B and posaconazole in intratracheal models of murine mucormycosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7): 3340-3347.

[38] Sabatelli F, Patel R, Mann PA, *et al*. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(6): 2009-2015.

[39] Felton TW, Baxter C, Moore CB, *et al*. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1383-1391.

[40] Chishimba L, Niven RM, Cooley J, *et al*. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization[J]. *J Asthma*, 2012, 49(4): 423-433.

[41] Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, *et al*. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(5): 562-568.

[42] Lee HJ, Kwon JC, Kim SH, *et al*. Posaconazole treatment in Korea: single-center experience over 5 years[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(5): 1234-1240.

[43] Monaganti S, Santos CAQ, Markwardt A, *et al*. Pulmonary phaeohyphomycosis caused by Phaeoacremonium in a kidney transplant recipient: successful treatment with posaconazole[J]. *Case Rep Med*, 2014, doi: 10.1155/2014/902818.

[44] Lodge BA, Ashley ED, Steele MP, *et al*. Aspergillus fumigatus empyema, arthritis, and calcaneal osteomyelitis in a lung transplant patient successfully treated with posaconazole[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(3): 1376-1378.

[45] Brugière O, Dauriat G, Mal H, *et al*. Pulmonary mucormycosis (zygomycosis) in a lung transplant recipient: recovery after posaconazole therapy[J]. *Transplantation*, 2005, 80(9): 544-545.

[46] Gilman AL, Serrano A, Skelley J, *et al*. Successful treatment of pulmonary zygomycosis with posaconazole in a recipient of a haploidentical donor stem cell transplant[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47(7): 959-963.

[47] 孙艳,叶宝东,周郁鸿.泊沙康唑治疗重型再障造血干细胞移植后侵袭性真菌感染1例[J].山西中医学院学报,2015,16(2):41-43.

[48] Kung HC, Johnson MD, Drew RH, *et al*. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study[J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 667-673.

[49] Shen Y, Huang XJ, Wang JX, *et al*. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: a multicenter, randomized, open-label study[J]. *Int J Clin Pharm Ther*, 2013, 51(9): 738-745.

[50] Huang X, Wang F, Chen Y, *et al*. A multicenter, open-label study of posaconazole oral suspension in the treatment of invasive fungal infections in patients refractory to or intolerant of first-line therapy[J]. *Future Microbiol*, 2012, 7(2): 201-209.

[51] Greenberg RN, Mullane K, van Burik JAH, *et al*. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 126-133.

（收稿日期:2016-05-07　修回日期:2016-08-18）
（编辑:余庆华）