

唑类抗真菌药物临床耐药性研究进展

王德智^{1,2}, 凌勇^{2*}, 蔡向明^{1**}

(1. 南通第四人民医院, 江苏 南通 226000; 2. 南通大学药学院, 江苏 南通 226019)

[摘要] 随着唑类抗真菌药物在临床的广泛应用, 其真菌耐药性问题日益突出, 已成为制约真菌感染治疗效果的关键挑战。综述系统梳理了唑类抗真菌药物耐药机制的研究进展, 重点阐述了药物靶标甾醇 14 α -去甲基化酶突变与过表达、ATP 结合盒超家族转运蛋白/主要协助转运超家族转运蛋白外排泵激活、细胞膜重塑及代谢通路重编程 4 大核心耐药机制; 全面总结了当前应对真菌耐药的主要策略, 包括老药新用、分子结构优化、靶向给药系统开发及基于机制的联合用药方案; 并分类介绍了已上市、临床试验阶段及临床前研究中的抗耐药唑类药物, 重点分析了新型唑类衍生物的抗耐药优势与应用前景。旨在为临床合理选择抗真菌药物、优化耐药感染治疗方案提供参考, 同时为新型抗耐药唑类药物的研发方向提供思路与理论依据。

[关键词] 唑类; 抗真菌药物; 真菌耐药性; 耐药机制

[中图分类号] R978.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 05-0422-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202511130894

Research Progress on Clinical Drug Resistance of Azole Antifungal Agents

WANG Dezhi^{1,2}, LING Yong², CAI Xiangming¹

(1. Nantong Fourth People's Hospital, Nantong 226000, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Nantong University, Nantong 226019, China)

[Abstract] With the widespread clinical application of azole antifungal agents, fungal drug resistance has become increasingly prominent, emerging as a critical challenge restricting the therapeutic efficacy of fungal infection therapy. This review systematically summarizes the research progress on the resistance mechanisms of azole antifungal agents, focusing on four core resistance mechanisms: mutations and overexpression of the drug target sterol 14 α -demethylase, activation of ATP-binding cassette superfamily transporters/major facilitator superfamily transporter efflux pumps, cell membrane remodeling, and metabolic pathway reprogramming. It comprehensively outlines the current main strategies for combating fungal resistance, including drug repurposing, molecular structure optimization, development of targeted drug delivery systems, and mechanism-based combination therapy regimens. Furthermore, it categorically introduces anti-resistant azole drugs that are already on the market, in clinical trials, and in preclinical research, with a focus on analyzing the anti-resistance advantages and application prospects of novel azole derivatives. This review aims to provide references for the rational clinical selection of antifungal agents and the optimization of treatment regimens for resistant infections, as well as to offer insights and theoretical bases for the research and development of novel anti-resistant azole drugs.

[Key words] azoles; antifungal agents; fungal drug resistance; drug resistance mechanisms

侵袭性真菌感染是严重威胁人类健康的重要感染性疾病, 尤其在免疫功能低下人群 (如艾滋病患者、肿瘤化疗患者、器官移植受者等) 中发病率和病死率显著升高, 预后极差^[1-3]。目前, 唑类抗真菌药物因具有广谱抗真菌活性、良好的安全性及可逆性抑制等特点, 已成为临床抗真菌治疗的首选药物。然而, 随着长期、广泛的临床应用, 真菌对抗真菌类药物的耐药性逐渐增加, 导致治疗失败率上升。例如, 念珠菌属中氟康唑耐药菌株的检出率从 2010 年的 5% 升至 2023 年的 18%, 烟曲霉对伏立康唑的耐药率也呈逐年上升趋势^[4]。真菌耐药性的产生不仅限制了现有药物的临床应用, 还增加了治疗成本

和患者死亡率。因此, 深入阐明抗真菌药物耐药机制、开发新型抗耐药抗真菌类药物已成为当前医药领域的研究热点。本综述基于近 10 年研究进展, 系统介绍抗真菌耐药机制、临床应对策略及相关药物研发动态, 为解决临床耐药问题提供理论依据。

1 唑类抗真菌药物耐药机制

1.1 药物靶标位点突变

唑类抗真菌药物的作用靶点为真菌细胞膜合成关键酶甾醇 14 α -去甲基化酶 (sterol 14 α -demethylase, CYP51), 该酶是细胞色素 P450 家族成员, 参与麦角甾醇的合成。真菌可通过 CYP51 基因的突变或过度表达降低药物与靶标的结合能力, 从而产生耐药性^[5]。烟曲霉中 CYP51A 基因的 L98H 点突变, 可使伏立康唑的结合亲和力下降; 白色念珠菌 ERG11 基因编码 CYP51 同源蛋白, 其 Y132F 突变会导致氟康唑耐药^[2-3]。新型隐球菌中 CYP51 基因 G105V 点突变, 可使氟康唑最低抑菌浓度 (minimum inhibi-

接受日期: 2026-01-12

*通信作者: 凌勇, 教授

研究方向: 药物化学及靶向药物设计

E-mail: lyy111@ntu.edu.cn

**通信作者: 蔡向明, 副主任药师

研究方向: 抗真菌药物

E-mail: 455649059@qq.com

tory concentration, MIC) 从 0.5 升至 16 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[6]。烟曲霉 *CYP51A* 启动子区 TR34 串联重复序列, 可使基因转录水平上调 5~10 倍, 通过增加靶蛋白数量抵消药物抑制作用。临床研究发现, 携带 TR34/L98H 突变的烟曲霉对伏立康唑的耐药率高达 90%^[7]。

1.2 药物外排泵表达上升

真菌细胞膜上的外排泵可主动将胞内药物排出, 降低胞内药物浓度, 是真菌产生多重耐药的重要机制。外排泵主要分为 2 类: 腺苷三磷酸结合盒转运蛋白超家族 (ATP-binding cassette superfamily transporter, ABC) 和主要协助转运蛋白超家族 (major facilitator superfamily transporter, MFS)。白念珠菌耐药蛋白 1 (candida drug resistance 1, CDR1) 和 CDR2 可通过 ATP 水解提供能量, 将唑类药物泵出细胞, 其过表达可使氟康唑的 MIC 升高 16~32 倍。研究显示, CDR1 过表达菌株对伊曲康唑的外排效率是野生型的 8 倍^[8]。热带念珠菌的多药耐药蛋白 1 (multi-drug resistance 1, MDR1) 可通过质子梯度驱动药物外排, 对伊曲康唑的外排效率是氟康唑的 2 倍。MDR1 的高表达与临床氟康唑治疗失败密切相关, 在耐药菌株中的检出率达 65%^[9-10]。此外, 转录因子 *Upc2* 可同时激活 *CYP51* 和外排泵基因, 形成“靶标-外排”协同耐药通路, 进一步增强耐药性。在耐氟康唑的白色念珠菌中, *Upc2* 的表达量是敏感株的 4~6 倍^[11]。

1.3 细胞膜稳定性增强

真菌细胞膜的组成和结构改变可降低药物的渗透性, 减少药物进入细胞的量。耐药菌株可通过增加细胞膜中饱和脂肪酸的比例增强膜的刚性, 阻碍药物扩散。例如, 烟曲霉耐药株细胞膜中硬脂酸 (C18:0) 比例从 15% 升至 30%, 膜刚性显著增加, 导致药物渗透效率下降 50% 以上。此外, 耐药菌株还可通过重塑固醇组成降低药物敏感性。*ERG3* 基因突变导致麦角甾醇合成减少时, 真菌会积累 14 α -甲基甾醇, 其与多烯类药物的结合能力仅为麦角甾醇的 1/5, 直接增强对抗真菌类药物的耐药性。研究证实, *ERG3* 突变株对氟康唑的 MIC 可从 1 升至 64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[11]。

1.4 代谢途径调整

部分真菌可通过代谢途径的改变绕过药物抑制的麦角甾醇合成通路。例如, 耐氟康唑的白色念珠菌会上调 *ERG5* 和 *ERG6* 基因, 通过合成 24-甲基甾醇替代麦角甾醇, 维持细胞膜的基本功能。基因芯片分析显示, 耐药株中 *ERG5* 的 mRNA 水平是敏感株的 7 倍。同时, 耐药菌株的线粒体呼吸链活性增强, ATP 生成量提升 40%, 为外排泵等耗能过程提供更多能量, 进一步巩固耐药表型。在烟曲霉耐药株中, 线粒体复合物 IV 的活性较敏感株升高 55%, 且与 Cdr1B 外排泵蛋白的表达呈正相关^[8]。

不同唑类药物所面临的真菌耐药机制有所不同 (见表 1), 这使得抗真菌耐药必须根据不同药物的特征采取针对性的措施。

表 1 不同唑类药物耐药与抗耐药机制对比表

药物名称	常见耐药菌株	真菌耐药机制	抗耐药机制
氟康唑	氟康唑耐药白色念珠菌、氟康唑耐药新型隐球菌、近平滑念珠菌 (CpMRR1-S862C 突变株)	以 CYP51 靶标突变为主, CDR1/CDR2、MDR1 外排泵蛋白参与度高, 耐药谱广, 不同菌种耐药率差异显著 ^[12-13]	对未发生靶标突变及外排泵过表达的敏感菌株活性稳定, 临床应用成熟, 可通过联合氟胞嘧啶降低耐药突变风险 ^[13]
伏立康唑	多重耐药烟曲霉、伏立康唑耐药白色念珠菌	烟曲霉 <i>CYP51A</i> 启动子串联重复突变 (TR34) 与结构突变 (L98H) 协同作用显著, 交叉耐药率高 ^[14]	抗菌谱覆盖曲霉属主要致病菌 (烟曲霉、黄曲霉等), 对部分单一靶标突变株仍有活性, 联合两性霉素 B 脂质体可提升耐药曲霉感染疗效 ^[15]
伊曲康唑	伊曲康唑耐药白色念珠菌、伊曲康唑耐药烟曲霉	靶标突变与 CDR1、MDR1 外排泵过表达协同作用明显 ^[16]	脂溶性强, 组织穿透力好 (尤其肺部、皮肤黏膜), 对部分氟康唑耐药念珠菌仍有抑制作用, 可通过调整给药剂量增强抗耐药效果 ^[17]
泊沙康唑	氟康唑/伏立康唑耐药念珠菌、伊曲康唑耐药曲霉 (CYP51A-V488M 突变株)	耐药菌株多为其他唑类交叉耐药株, 自身原发耐药率低, 主要耐药机制为靶标位点单点突变 ^[18]	对突变型 CYP51 靶标结合力强, 外排泵外排效率低, 抗多重耐药念珠菌 (临床有效率 65%) 和曲霉优势显著, 生殖器部位耐药菌株抑制活性突出 ^[19]
艾沙康唑	烟曲霉 TR46/Y46F/F70L 突变株、三唑类泛耐药曲霉	对复杂串联重复突变株耐药, 其他突变类型 (如 L98H、K143R) 对其敏感性影响小, 耐药机制单一 ^[20]	抗菌谱广 (覆盖曲霉、念珠菌、毛霉等), 对多数突变靶标亲和力强, 药物相互作用少, 耐受性好, 血脑屏障穿透性优 ^[21-22]
奥替康唑	氟康唑/伊曲康唑双重耐药白色念珠菌、多重耐药光滑念珠菌 (CYP51-F145L 突变株)	耐药率极低 (氟康唑耐药念珠菌中仅 8% 对其耐药), 耐药机制为 CYP51 靶标罕见突变 (F145L) 及外排泵高表达 ^[23]	兼具靶向外排泵抑制与高靶标结合力, 对双重耐药念珠菌活性稳定 ^[23]

CDR1: 念珠菌耐药基因 1; CDR2: 念珠菌耐药基因 2; MDR1: 多药耐药基因 1; CYP51: 甾醇 14 α -去甲基化酶

2 目前针对真菌耐药采取的解决措施

2.1 开发基于新机制的抗真菌策略

将已上市药物应用于新的真菌感染类型。泊沙康唑原用于曲霉感染预防,现扩展至难治性念珠菌血症,其对氟康唑耐药株的临床有效率达65%。一项多中心研究显示,泊沙康唑治疗多重耐药念珠菌感染的成功率显著高于伏立康唑(65% vs 48%)^[17]。

针对真菌特有的代谢途径或蛋白质开发药物,可以提高药物的选择性,避免交叉耐药。卡泊芬净可通过影响真菌细胞壁的合成,对唑类耐药念珠菌的有效率达80%,其耐药机制与*FKSI*基因突变相关,但该突变发生率较低(<5%),临床应用价值显著^[24];此外,槲皮素可以抑制真菌细胞膜合成^[25];T-2307可靶向真菌线粒体的电子传递链,干扰线粒体功能^[26]。

2.2 药物结构优化

修饰现有抗真菌类药物的化学结构,可提升其对耐药菌株的抑菌活性。调整药物分子结构能改变药物与靶点的相互作用方式,从而提高药物的抗真菌活性。研究人员通过引入新的侧链或取代基,从而获得具有更高抗真菌活性的新药。奥替康唑的上市为研究人员设计新的抗真菌类药物提供了一个新的方向,其采用与传统抗真菌类药物不同的分子框架,将三氮唑改造为四氮唑结构,这可能有利于增强药物与靶点的结合,改善药物的药代动力学特性,克服真菌耐药性的问题^[27]。

2.3 靶向递送给药

利用纳米载体(如脂质体、聚合物胶束)将药物递送至感染部位,提高局部药物浓度。脂质体包裹的两性霉素B可通过主动靶向向真菌细胞膜的麦角甾醇,使局部药物浓度提升10倍,同时肾毒性降低50%。在中性粒细胞减少小鼠模型中,脂质体两性霉素B对耐药曲霉的清除率达90%,而传统制剂仅为55%^[28]。

2.4 联合用药

真菌耐药性是临床抗真菌治疗的重要挑战,而联合用药通过多维度机制可有效克服耐药性,其核心优势体现在多个方面,包括显著降低真菌耐药突变频率、多维度互补增强抗真菌效应(靶点互补、抗菌谱互补等)、降低单药剂量与毒性^[29]。

2.4.1 针对念珠菌感染的联合用药 Girmenia等^[13]的研究表明氟康唑与氟胞嘧啶联合用于治疗氟康唑耐药但对氟胞嘧啶敏感的念珠菌感染具有积极效果。体外药敏试验显示,氟康唑对克柔念珠菌和光滑念珠菌的MIC均大于64 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,氟胞嘧啶对两者的

MIC分别为2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和不大于0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,联合用药时氟康唑的MIC降低。时间杀伤曲线表明,高浓度氟胞嘧啶(80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)单独使用可使菌落计数(CFU/mL)减少99.9%,表现为杀菌作用,低浓度时为抑菌作用,而氟康唑单独使用抗真菌活性极差,联合使用不影响氟胞嘧啶的活性。

Hervay等^[30]研究发现咪康唑与儿茶素联合用药能有效克服光滑念珠菌的耐药性。研究显示,儿茶素单独使用(2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)抗真菌活性微弱,但与咪康唑联合时,对唑类抗真菌药物敏感的光滑念珠菌敏感株和耐药株均有增效作用:在敏感临床分离株SM1中,0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 咪康唑联合2 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 儿茶素可完全抑制生长;在唑类耐药临床分离株SM3中,该联合方案也能显著抑制其生长。这可能是由于联合用药使细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,实验室菌株中联合用药的ROS生成量高于单独用药;同时,儿茶素通过增加细胞膜流动性,抑制主要外排泵CgCdr1p的功能,使罗丹明6G外排显著减少,且联用后CgCDRI基因表达量较咪康唑单独处理时下降至对照水平(咪康唑单独处理可诱导该基因表达增加50倍以上)。这些作用共同增强了咪康唑对耐药光滑念珠菌的抑制效果。

Denardi等^[31]的一项针对氟康唑/卡泊芬净耐药光滑念珠菌的研究显示,多种唑类药物与棘白菌素联合使用可通过相加/协同作用克服真菌耐药性。其中,卡泊芬净与泊沙康唑联合对氟康唑/卡泊芬净耐药光滑念珠菌的协同作用达85%,部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FICI)均值为0.271;阿尼芬净与泊沙康唑、阿尼芬净与伏立康唑联合的相加/协同作用均为70%,FICI均值分别为0.463和0.627,且均无拮抗作用。联合用药方案能有效降低耐药菌株的抑菌浓度,为多重耐药光滑念珠菌感染的治疗提供了潜在选择。

伏立康唑与米卡芬净联合用药在体外对多重耐药耳念珠菌具有显著的协同作用^[32]。通过微量稀释棋盘法对10株多重耐药耳念珠菌进行检测,结果显示,伏立康唑的MIC为0.5~8 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,米卡芬净的MIC为0.25~8 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$;两者联合使用时,对全部10株菌株均表现出相加/协同活性,且未观察到拮抗效应。这一联合方案有望通过降低药物使用浓度,减少不良反应,提高治疗多重耐药耳念珠菌感染的效果,但仍需在合适的动物模型中开展体内研究以进一步验证疗效。

2.4.2 针对隐球菌感染的联合用药 氟康唑与氟胞嘧啶联用可使隐球菌脑膜炎的耐药突变率从25%降

至 8%, 其相加/协同机制为氟胞嘧啶抑制真菌 RNA、DNA 合成, 增强唑类药物对靶标的抑制效果。临床研究证实, 该联合方案可使患者生存率从 52% 提升至 76%^[33];

Li 等^[15]的研究表明伏立康唑与低剂量两性霉素 B 脂质体联合用于治疗隐球菌性脑膜炎具有较好效果。伏立康唑能抑制真菌细胞膜麦角甾醇合成, 对新型隐球菌各血清型均有良好活性, 且血脑屏障穿透性强, 与两性霉素 B 联合在动物模型中效果优于单药治疗, 联合低剂量两性霉素 B 脂质体可减少毒性, 提高患者耐受性, 不过其临床价值仍需多中心随机对照试验验证。

2.4.3 针对曲霉感染的联合用药 依据《2018 SEIMC 指南》^[34], 伏立康唑与两性霉素 B 脂质体联用可有效治疗中枢神经系统曲霉病, 该联合方案疗效优于单药或其他联合方案, 尤其适用于耐药菌株感染。

3 抗耐药真菌唑类抗真菌药物的研究进展

3.1 奥替康唑

奥替康唑 (1) 是一种新型唑类抗真菌药物, 属于特异性 CYP51 抑制剂^[27], 该药为口服制剂。它可以降低有复发性外阴阴道假丝酵母菌病 (recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC) 病史且无生育需求的女性的 RVVC 的发病率^[35]。对哺乳动物细胞色素 P450 酶只有微弱的抑制作用。通过四氮唑环与 CYP51 的血红素铁稳定结合, 对野生型及突变型 (如 L98H、Y132F) CYP51 的结合亲和力均高于传统三唑类。其抗耐药机制主要源于其优化的分子结构能与真菌 CYP51 酶稳定结合, 即便该酶发生 K143R 等常见耐药突变仍保持高效抑制, 且不易被

ABC 转运蛋白外排, 对多重耐药菌株效果更优^[23]。

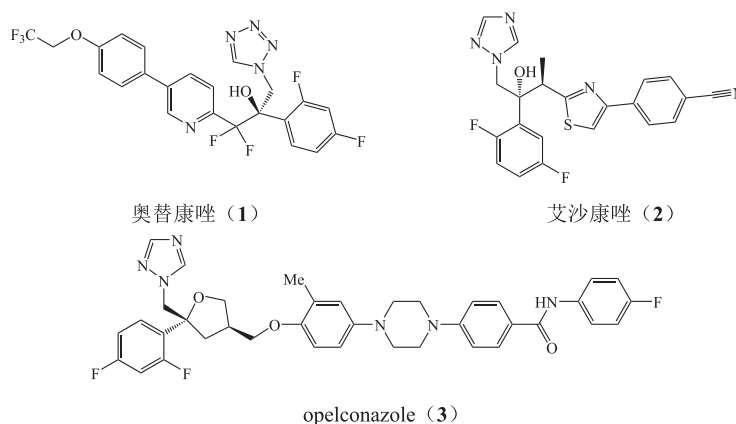
3.2 艾沙康唑

艾沙康唑 (2) 是已上市的第 3 代三唑类药物, 其作用机制为通过抑制 CYP51 阻断麦角甾醇合成, 对真菌的选择性高于人体细胞色素 P450 酶^[21, 36]。该药物对氟康唑耐药念珠菌 (*ERG11* 突变株) 的 90% 最低抑菌浓度 (90% minimum inhibitory concentration, MIC₉₀) 为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 抑菌作用是伏立康唑的 2 倍。临床应用, 艾沙康唑获批用于侵袭性曲霉病和毛霉菌病, 对多重耐药曲霉的临床有效率达 60%, 且安全性优于两性霉素 B。艾沙康唑的抗耐药机制与其独特的分子结构和对真菌靶标的高选择性密切相关。艾沙康唑作为新型三唑类抗真菌药物, 通过优化的侧链结构与酶活性位点形成更稳定的结合, 避免了传统唑类因靶酶结构改变导致的结合效能下降。

除了上述已经上市的唑类抗菌药物, 还有许多具有临床应用潜力的药物正处于临床试验阶段, 随着研究的不断推进, 有望成为新的上市药物, 为临床应对真菌耐药提供治疗手段。

3.3 Opelconazole

Opelconazole (3) 又名 PC945, 是由 Pulmocide Ltd. 公司研发的一种新型吸入唑类抗真菌药物, 能有效针对肺曲霉菌感染, 尤其是侵袭性肺曲霉菌感染^[37]。目前针对侵袭性肺曲霉病的研究正处于 III 期临床阶段 (NCT05238116)^[38]。Colley 等^[39]测定 PC945 对 96 株临床曲霉分离株药敏结果显示, PC945 的 MIC 为 0.032 ~ 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 而伏立康唑的 MIC 为 0.064 ~ 4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。PC945 对伊曲康唑敏感或耐药的曲霉菌的 IC₅₀ 为 0.0012 ~ 0.034 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 效果优于伏立康唑。

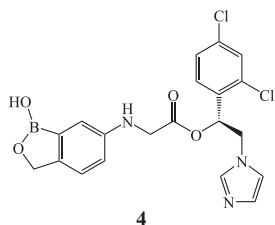


3.4 临床前化合物

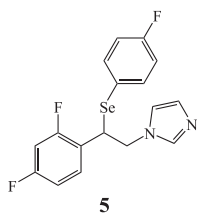
3.4.1 引入新型药效基团的化合物 含硼化合物由

于其独特的抗真菌机制 (如抑制多糖合成, 阻断真菌生物合成中的关键步骤等) 和较好的疗效, 常用

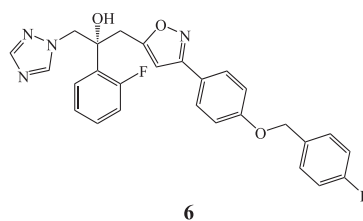
于抗真菌药物研发,此外,含硼化合物通常对多种真菌都有抑制或杀灭作用并且耐药性较低^[40-41]。Yan等^[42]报道了一系列新型含硼唑类化合物,以提高唑类药物的抗真菌活性,克服耐药性。其中效果最佳的化合物 **4** 作为一种潜在的唑类 CYP51 抑制剂,气相色谱-质谱联用仪分析显示其可剂量依赖性抑制真菌麦角甾醇生物合成,导致羊毛甾醇、钝叶醇等前体物质蓄积;透射电镜观察进一步发现,化合物 **4** 处理后真菌细胞壁与细胞膜完整性遭到破坏,胞内容物泄漏,最终引起菌体死亡,对哺乳动物 MRC-5 细胞的毒性几乎不存在, $IC_{50} > 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。体外活性显示,化合物 **4** 对氟康唑耐药临床分离株表现出中等至良好的抗真菌活性,活性谱广, MIC_{80} 为 $4 \sim 32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,是氟康唑的 $2 \sim 16$ 倍,然而其体内活性尚未测试,值得进一步深入研究。



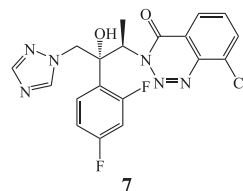
含硒化合物具有抗真菌、抗肿瘤、抗炎等重要的生物活性,目前的报道越来越多^[43]。Xu等^[44-45]报道了含硒的咪唑唑衍生物化合物 **5** 用于抗真菌治疗。化合物 **5** 对白色念珠菌具有杀菌活性, MIC 为 $0.02 \sim 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。对氟康唑耐药临床分离株 (strains numbers 17#, CaR, 632, 901 and 904) 显示出强大的抑制活性, MIC 为 $0.06 \sim 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。同时,化合物 **5** 不仅可以通过抑制 CYP51 来减少麦角甾醇的生物合成途径,还可以抑制生物膜的形成。药物浓度达到 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时可完全杀灭白色念珠菌细胞,且呈浓度依赖性。通过对 *C. albicans* ATCC SC5314 感染小鼠模型进行体内疗效评估,化合物 **5** 以每日 0.4 和 $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的 2 种不同给药方案,通过腹腔注射给药,化合物 **5** 在 *C. albicans* 小鼠模型中同剂量降低肾脏真菌载量的效果约为氟康唑的 1.5 倍。总体而言,化合物 **5** 对白色念珠菌具有较强的体内外抗真菌活性。



3.4.2 侧链结构修饰的化合物 通过对三唑侧链的修饰来探寻具有更高的效力和克服耐药性能力的新型三唑类抗真菌药物是极为有效的一种策略。以往研究显示,含有异噁唑基团的唑类抗真菌药物在体外具有高效的抗真菌活性。Chi等^[46]设计了含苯氧基苯并异噁唑侧链的新型三唑类化合物 **6**,其对 6 种临床耐药的 *Candida auris* 菌株显示出较好的活性, MIC 为 $2 \sim 8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。体内研究显示化合物 **6** 的疗效与氟康唑相当。化合物 **6** 对人类细胞色素 P450 1A2 (cytochrome P450 1A2, CYP1A2) 没有抑制作用, IC_{50} 大于 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,并且对 CYP2D6 的抑制活性较低, IC_{50} 为 $40.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,表明其与其他药物之间的相互作用风险较低。

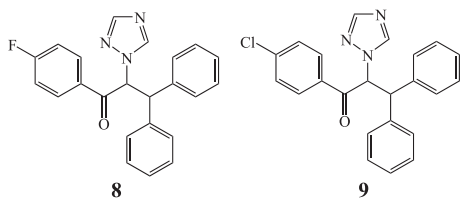


阿巴康唑 (albaconazole) 作为一种新型口服三唑类抗真菌药物,具有良好的药代动力学特性和出色的口服生物利用度,在体外对致病性酵母菌和丝状真菌,特别是高致病性曲霉 (*aspergillus fumigatus*) 表现出高活性^[47]。Ding等^[48]设计并合成了一系列新型 albaconazole 衍生物。体外抗真菌活性试验显示其大多数合成的化合物对白色念珠菌和新型隐球菌表现出比氟康唑更高的抗真菌活性, MIC 为 $0.0156 \sim 2.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。其中,化合物 **7** 显示出与伏立康唑和 albaconazole 相当的抗曲霉菌活性 ($MIC = 0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),并对氟康唑耐药的 *C. albicans* 100 和 *C. albicans* 103 显示出中等抗真菌活性, MIC 分别为 8 和 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,但其体内抗真菌活性尚未明确。

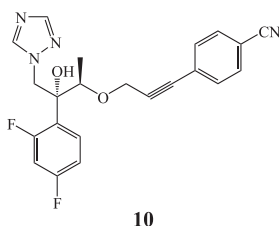


三唑衍生物是一类重要的、广泛用于治疗真菌感染的抗真菌药物。氟康唑、伏立康唑是典型的三唑类抗真菌药物^[49]。Sadeghian等^[50]基于目前用于治疗真菌感染的艾沙康唑、伏立康唑和氟康唑药物的化学支架,合成了一系列三唑衍生物,其中,化合

物 **8** 和 **9** 对测试的大多数酵母菌株具有显著的活性,最佳 MIC 均为 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,对耐氟康唑菌株也具有显著活性, MIC 为 $0.5 \sim 0.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。



Xie 等^[51]合成了新的三唑类抗真菌化合物 **10**,浓度为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时完全抑制了 *C. albicans* SC5314 的生长,对生物膜形成有影响,并在 $64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的浓度下破坏了成熟的生物膜。化合物 **10** 对包括 *C. albicans* 901 和 904 以及 *C. auris* 891、918 和 919 在内的 5 株氟康唑耐药菌株 MIC 均为 $16 \sim 64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[52]。



4 结语与展望

当前抗真菌耐药仍面临诸多问题,真菌耐药机制的复杂性是核心挑战之一,其涉及多种机制的协同作用,这种多机制协同作用往往导致临床治疗方案失效,例如“靶标突变+外排泵过表达”的协同模式,使药物既无法有效结合突变后的靶标蛋白,又被过度表达的外排泵快速排出胞内,导致单药治疗浓度完全不足,形成“双重耐药屏障”,这类耐药表型对传统单一机制药物具有极强耐受性,成为临

床治疗的难点^[53-54]。同时,传统唑类药物耐药菌株检出率持续上升,而新型药物存在局限性,部分在研药物体内活性不明确,已上市药物虽能应对部分耐药突变,但单一靶点仍有非靶标耐药风险,且临床联合用药、靶向给药等策略也存在协同机制不明、靶向效率待优化等问题^[55]。此外,当前临床检测方法存在明显诊断瓶颈,常规 MIC 药敏试验仅能反映耐药表型,无法快速鉴别复杂的协同耐药机制,往往需要通过基因测序等耗时方法确认,导致治疗方案选择滞后,错过最佳治疗时机。

未来发展将呈现多方向突破趋势。药物研发聚焦多靶点精准设计,结合计算机辅助药物设计技术,开发“靶标抑制+外排泵阻断”的双功能分子,增强对协同耐药菌株的活性;结构上优化药物分子的结构,减少外排泵识别概率,同时提高与突变靶标的结合亲和力。同时推进新型给药系统开发,利用 pH 敏感型纳米载体,实现感染部位的智能靶向释放。联合用药策略将更精准,基于耐药机制的基因检测结果,筛选“机制互补型”高效协同组合。整合基因组学与人工智能技术,建立快速诊断与耐药突变预测体系,推动精准防控^[56-57]。

本文系统归纳唑类抗真菌药物的耐药机制、抗耐药策略及新型药物研发进展,明确了真菌耐药是药物靶标突变、外排泵过表达、细胞膜结构改变及代谢途径调整等多机制协同作用的结果。通过对现有抗耐药策略的对比评价发现,药物结构优化类策略(如奥替康唑、艾沙康唑的研发)在应对多重耐药菌株方面展示出较大潜力。而联合用药策略则凭借“机制互补”优势,成为当前临床应对复杂耐药性感染的重要手段,尤其在念珠菌、隐球菌及曲霉感染的个体化治疗中具有不可替代的价值。

【参考文献】

- [1] Bouz G, Doležal M. Advances in antifungal drug development: an up-to-date mini review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(12): 1312.
- [2] 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.
- [3] Wei J, Zhu L, Lu Q, et al. Recent progress and applications of poly(beta amino esters)-based biomaterials[J]. *J Control Release*, 2023, 354: 337-353.
- [4] Kainz K, Bauer M A, Madeo F, et al. Fungal infections in humans: the silent crisis[J]. *Microb Cell*, 2020, 7(6): 143-145.
- [5] Mehta D, Saini V, Bajaj A. Recent developments in membrane targeting antifungal agents to mitigate antifungal resistance[J]. *RSC Med Chem*, 2023, 14(9): 1603-1628.
- [6] Riddell N, Jin U H, Safe S, et al. Characterization and biological potency of mono- to tetra-halogenated carbazoles[J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(17): 10658-10666.
- [7] Heidari A, Sharma R, Shakir Q, et al. Isavuconazole in the treatment of chronic forms of coccidioidomycosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(12): 2196-2199.
- [8] Tumietto F, Posteraro B, Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment[J]. *Future Microbiol*, 2019, 14(16): 1349-1355.
- [9] Otu A, Bongomin F, Kosmidis C, et al. Acute kidney injury: an unusual complication of posaconazole use[J]. *J Chemother*, 2018, 30(6/7/8): 380-383.
- [10] Ivanov M, Ćirić A, Stojković D. Emerging antifungal targets

- and strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2756.
- [11] Ahmed S, Amin M M, El-Korany S M, *et al.* Corneal targeted fenticonazole nitrate-loaded novasomes for the management of ocular candidiasis: preparation, *in vitro* characterization, *ex vivo* and *in vivo* assessments[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2428–2441.
- [12] Yadav D, Baidya P, Panday P R, *et al.* Fluconazole-resistant vulvovaginal candidiasis in reproductive-age women: a study from Himalayan country[J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 656.
- [13] Girmenia C, Venditti M, Martino P. Fluconazole in combination with flucytosine in the treatment of fluconazole-resistant *Candida* infections[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2003, 46(3): 227–231.
- [14] Meireles L M, Soares F S, de Souza Filho G A, *et al.* Exposure to tebuconazole drives cross-resistance to clinical triazoles in *Aspergillus fumigatus*[J]. *ACS Omega*, 2025, 10(42): 50407–50414.
- [15] Li S S, Tang X Y, Zhang S G, *et al.* Voriconazole combined with low-dose amphotericin B liposome for treatment of cryptococcal meningitis[J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(7): 563–565.
- [16] 李彤, 卢芳国. 烟曲霉耐药机制及中药单体干预作用的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(7): 848–853.
- [17] Chen S, Sun K Y, Feng X W, *et al.* Efficacy and safety of itraconazole use in infants[J]. *World J Pediatr*, 2016, 12(4): 399–407.
- [18] Yenişehirli G, Alici A, Yenişehirli A. Antifungal drug susceptibility profiles and molecular mechanisms of azole resistance in *Candida* blood stream isolates[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2023, 45: 100389.
- [19] 谭静文, 高志琴, 杨虹, 等. 国产泊沙康唑对生殖器来源念珠菌的体外药物敏感性研究[J]. 中国真菌学杂志, 2021, 16(5): 326–329, 334.
- [20] Kawasaki A, Shintani R, Takao R, *et al.* Efficacy and safety of isavuconazole for invasive fungal infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Med Mycol*, 2025, 63(10): myaf089.
- [21] Ullah N, Sepulcri C, Mikulska M. Isavuconazole for COVID-19-associated invasive mold infections[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(7): 674.
- [22] Darnaud L, Lamoureux F, Godet C, *et al.* Isavuconazole kinetic exploration for clinical practice[J]. *Drugs R D*, 2018, 18(4): 317–321.
- [23] Vandecruys P, Baldewijns S, Sillen M, *et al.* Oteseconazole: a long-awaited diversification of the antifungal arsenal to manage recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC)[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2023, 21(8): 799–812.
- [24] 韩晓燕, 宋亚丽, 白埔, 等. 抗真菌药物的系统分类、耐药机制及新药研发进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1430–1436.
- [25] Fisher M C, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, *et al.* Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(9): 557–571.
- [26] Shibata T, Takahashi T, Yamada E, *et al.* T-2307 causes collapse of mitochondrial membrane potential in yeast[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(11): 5892–5897.
- [27] Hoy S M. Oteseconazole: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 1017–1023.
- [28] Salci T P, Negri M, Abadio A K R, *et al.* Targeting *Candida* spp. to develop antifungal agents[J]. *Drug Discov Today*, 2018, 23(4): 802–814.
- [29] Kan S, Tan J, Cai Q, *et al.* Synergistic activity of the combination of falcariindiol and itraconazole *in vitro* against dermatophytes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1128000.
- [30] Hervay N T, Elias D, Habova M, *et al.* Catechin potentiates the antifungal effect of miconazole in *Candida glabrata*[J]. *Folia Microbiol(Praha)*, 2023, 68(6): 835–842.
- [31] Denardi L B, Keller J T, Oliveira V, *et al.* Activity of combined antifungal agents against multidrug-resistant *Candida glabrata* strains[J]. *Mycopathologia*, 2017, 182(9/10): 819–828.
- [32] Fakhim H, Chowdhary A, Prakash A, *et al.* *In vitro* interactions of echinocandins with triazoles against multidrug-resistant *Candida auris*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(11): e01056-17.
- [33] Shiva Kumar K, Adepu R, Sandra S, *et al.* Cu-mediated *N*-arylation of 1, 2, 3-triazin-4-ones: synthesis of fused triazinone derivatives as potential inhibitors of chorismate mutase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(2): 1146–1150.
- [34] World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children [S]. Geneva: World Health Organization, 2018.
- [35] Vanreppelen G, Nysten J, Baldewijns S, *et al.* Oteseconazole (VIVOJA) for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(1): 64–65.
- [36] 江英骅, 朱利平. 新型抗真菌药艾沙康唑的研究进展[J]. 药 学 进 展, 2021, 45(6): 427–432.
- [37] Ito K, Kizawa Y, Kimura G, *et al.* Relationship between antifungal effects and lung exposure of PC945, a novel inhaled antifungal agent, in *Aspergillus fumigatus* infected mice: pulmonary PK-PD analysis of anti-fungal PC945[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 163: 105878.
- [38] Jacobs S E, Zagalot P, Walsh T J. Novel antifungal agents in clinical trials[J]. *F1000Res*, 2021, 10: 507.
- [39] Colley T, Alanio A, Kelly S L, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antifungal profile of a novel and long-acting inhaled azole, PC945, on *Aspergillus fumigatus* infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(5): e02280-16.
- [40] Wu P, Zhang J, Meng Q, *et al.* Novel pyrrolobenzoxaboroles: design, synthesis, and biological evaluation against *Trypanosoma brucei*[J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 81: 59–75.
- [41] Zhang J, Yang F, Qiao Z, *et al.* Chalcone-benzoxaborole hybrids as novel anticancer agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(23): 5797–5801.
- [42] Yan Z Z, Lv Z B, Zhao D Z, *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel boron-containing azoles as potential antifungal agents[J]. *J Mol Struct*, 2023, 1291: 135997.

- [43] Friebe E E, Amin, Sharma A K. Development of isoselenocyanate compounds' syntheses and biological applications[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(11): 5261–5275.
- [44] Xu H, Yan Z Z, Guo M B, *et al.* Lead optimization generates selenium-containing miconazole CYP51 inhibitors with improved pharmacological profile for the treatment of fungal infections[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 216: 113337.
- [45] Ji C, Liu N, Tu J, *et al.* Drug repurposing of haloperidol: discovery of new benzocyclane derivatives as potent antifungal agents against cryptococcosis and candidiasis[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(5): 768–786.
- [46] Chi X, Xie F, Li L, *et al.* Discovery of novel triazoles containing benzyloxy phenyl isoxazole side chain with potent and broad-spectrum antifungal activity[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 137: 106572.
- [47] Boyer J, Feys S, Zsifkovits I, *et al.* Treatment of invasive aspergillosis: how it's going, where it's heading[J]. *Mycopathologia*, 2023, 188(5): 667–681.
- [48] Ding Z, Ni T, Xie F, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel triazole agents with strong antifungal activity against *Aspergillus fumigatus*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(4): 126951.
- [49] Turkey A, Bayoumi A H, Sherbiny F F, *et al.* Unravelling the anticancer potency of 1, 2, 4-triazole-*N*-arylamide hybrids through inhibition of STAT3: synthesis and in silico mechanistic studies[J]. *Mol Divers*, 2021, 25(1): 403–420.
- [50] Sadeghian S, Emami L, Mojaddami A, *et al.* 1, 2, 4-Triazole derivatives as novel and potent antifungal agents: design, synthesis and biological evaluation[J]. *J Mol Struct*, 2023, 1271: 134039.
- [51] Xie F, Hao Y, Bao J, *et al.* Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles containing substituted 1, 2, 3-triazole-methoxyl side chains[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 129: 106216.
- [52] Li Z, Liu N, Yang W, *et al.* Controlling antifungal activity with light: optical regulation of fungal ergosterol biosynthetic pathway with photo-responsive CYP51 inhibitors[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(7): 3080–3092.
- [53] Jiang Y, Su L, Liao Y, *et al.* Synthesis and antifungal evaluation of phenol-derived bis(indolyl)methanes combined with FLC against *Candida albicans*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 58: 128525.
- [54] Ma J, Jiang Y, Zhuang X, *et al.* Discovery of novel indole and indoline derivatives against *Candida albicans* as potent antifungal agents[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2022, 71: 128826.
- [55] Chai N, Sun A, Zhu X, *et al.* Antifungal evaluation of quinoline-*Chalcone* derivatives combined with FLC against drug-resistant *Candida albicans*[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2023, 86: 129242.
- [56] Sharma K, Parmanu P K, Sharma M. Mechanisms of antifungal resistance and developments in alternative strategies to combat *Candida albicans* infection[J]. *Arch Microbiol*, 2024, 206(3): 95.
- [57] Jansen A M E, Snijdelaar K, Keizer R J, *et al.* Personalized antifungal therapy through model-informed precision dosing of posaconazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2024, 63(5): 645–656.



【专家介绍】凌勇：南通大学药学院副院长，博士生导师，侧重于基于肿瘤和炎症疾病的诊断和治疗药物研究。获南通市科技进步二等奖，获得授权发明专利50余项，其中国际发明专利5项，转让发明专利10余项；在药物化学权威期刊发表SCI学术论文100余篇。



【专家介绍】蔡向明：南通市第四人民医院副主任药师，硕士生导师，研究方向为抗感染和精神科临床药学及医院药事管理。主持3项南通市科技局科研项目，2项南通市卫健委面上项目，授权实用新型专利3项，为南通市“十四五”科教强卫工程医学创新团队（临床药学）领军人才。

(责任编辑:姚思卉)