

三尖杉碱类化合物的来源、药理作用及临床应用研究进展

张艳艳^{1,2}, 韩 婷², 吴令上², 明乾良², 秦路平^{1,2*}

1. 福建中医药大学, 福建 福州 350108

2. 第二军医大学 药学院 生药学教研室, 上海 200433

摘 要: 三尖杉属植物是主要的抗癌药用植物, 三尖杉碱类化合物是其主要活性成分, 主要来源于植物组织培养、化学合成、内生真菌等手段。这些生物碱有很强的抗肿瘤作用, 其机制主要有抑制蛋白基因的表达、诱导细胞分化和凋亡等; 因药理作用比较明显, 临床上用于急、慢性白血病以及红斑狼疮等疾病的治疗。对三尖杉碱类化合物的来源和药理作用及临床应用方面的研究进展进行综述。

关键词: 三尖杉属; 三尖杉碱类; 来源; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)05-0370-05

Research progress on sources, pharmacological activities, and clinical applications of cephalotaxines

ZHANG Yan-yan^{1,2}, HAN Ting², WU Ling-shang², MING Qian-liang², QIN Lu-ping^{1,2}

1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

2. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: The plants in *Cephalotaxus* Sieb. et Zucc. are very important medicinal plants with the significant anticancer activity. They have cephalotaxines as main alkaloids which can be obtained by many kinds of ways, such as plant tissue culture, chemical synthesis, and by means of endophytic fungi as well. These alkaloids have strong antitumor effect and the main mechanisms of them are inhibitory protein gene expression and induction of the cell differentiation and apoptosis. Because of their obvious pharmacological effects, they could be used to treat the patients with the acute and chronic diseases such as leukemia and lupus erythematosus in clinic. In this paper the recent progresses in the research of chemical resource, pharmacological activities and clinical applications of the cephalotaxines are reviewed.

Key words: the plants in *Cephalotaxus* Sieb. et Zucc.; cephalotaxines; source; pharmacological activity; clinical application

三尖杉科三尖杉属植物共有9种, 包括篦子三尖杉 *Cephalotaxus oliveri* Mast.、粗榧 *C. sinensis* (Rehd. et Wils.) L.、高山三尖杉 *C. fortunei* var. *alpina* Li、贡山三尖杉 *C. lanceolata* K. M. Feng、海南粗榧 *C. hainanensis* Li、宽叶粗榧 *C. sinensis* var. *latifolia* Cheng et L. K. Fu、三尖杉 *C. fortunei* Hook.f.、日本粗榧 *C. harringtonia* (Forbes) Koch 和台湾三尖杉 *C. wilsoniana* Hayata。三尖杉属植物广泛分布在印度东部、泰国、中国、朝鲜半岛及日本。在我国, 秦岭至大别山及长江以南均有分布。三尖杉属植物的种子具有驱虫、消积作用, 在我国一般用于治疗蛔虫

病、钩虫病、食积等; 其枝、叶具有抗癌作用, 用于治疗恶性肿瘤。三尖杉主要含有生物碱类、黄酮类以及甾醇类物质。生物碱类主要包括三尖杉碱类和高刺酮类。大量临床试验表明, 三尖杉碱类化合物具有抗肿瘤活性, 其中三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱已被列入全世界36种抗癌药物之列。

1 来源

三尖杉碱类化合物具有很强的抗癌活性, 大部分来自植物。研究发现, 提取1 g 三尖杉碱类化合物需100~150 kg 三尖杉干枝叶, 三尖杉作为国家级保护植物, 属濒危物种, 因此其抗癌活性成分的

收稿日期: 2011-02-21

作者简介: 张艳艳, 女, 河南省浚池人, 硕士研究生, 研究方向为三尖杉内生真菌与宿主相关性研究。

Tel: (021)81871311 E-mail: zhangyan0270@yahoo.cn

*通讯作者 秦路平 Tel: (021)81871300 E-mail: qinmmu@126.com

来源成为研究热点。

1.1 植物

三尖杉是绝大部分三尖杉碱类化合物的主要来源。从 1963 年至今,已经有几十种生物碱从三尖杉中分离出来,其中早期分离得到的三尖杉碱类化合物已经用于临床,具有很强的药理活性。1963 年 Paudler 等^[1]首次从三尖杉和日本粗榧中分离得到三尖杉酯碱及三尖杉碱。1969 年 Powell 等^[2]确定了它们的结构。此后许多学者开始关注三尖杉属植物,并从中分离到大量具有生物活性的生物碱。1972 年, Powell 等^[3]从日本粗榧中分离得到三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱、去氧三尖杉酯碱,药理研究显示,对小鼠 P388 和 L1210 癌细胞有明显的抑制作用。1996 年, Takano 等^[4]从粗榧中分离得到 nehalotaxus、homoneoharringtonine、3S-hydroxyneoharringtonine 等新的生物碱,并发现这几种生物碱也有很明显的抗肿瘤活性。进入 21 世纪后,由于分离手段及鉴定技术的大大提高,更多结构复杂的生物碱被分离出来。2000—2004 年相继分离得到 cephalomezines A~F^[5], cephalomezines G、H、J、K、L、M^[6]、bis-cephalomezines A~E 等^[7]。

1.2 化学合成

化学合成的三尖杉碱类化合物具有节约原料、纯度高,且药理活性与天然的无显著差异等特性,广泛应用于临床。高三尖杉酯碱的合成系从粗榧叶中提取粗榧碱再经一系列酯化反应合成高三尖杉酯碱^[8]。相对而言,具有节约资源的优势,但是化学合成反应条件比较难以控制,产物复杂。2003 年叶仙蓉等^[9]对三尖杉碱和桥氧三尖杉碱进行了 C3 位的结构修饰,合成了 C3 具有紫杉醇侧链及其对映体的 6 个新酯碱类化合物。药理结果显示,其中 4 个化合物对口腔上皮样癌 KB 细胞系、结直肠癌 HCT 细胞系和肝癌 Bel 细胞系具有较强的细胞毒作用;2004 年又进一步对三尖杉碱进行结构修饰,设计了一条适合制备 C3-N 上不同取代基的三尖杉酯碱及桥氧三尖杉酯碱的合成路线,最终药理筛选表明 C3-N 上取代基对抗肿瘤活性有一定影响^[10]。2010 年, Berhal 等^[11]通过不饱和的内酰胺类化合物,合成了三尖杉生物碱,并通过一系列步骤合成了三尖杉生物碱类似物。更多的三尖杉生物碱类似物的合成对于寻找更好的抗肿瘤药物具有重要的意义。

1.3 细胞(组织)培养

植物组织和细胞培养以细胞全能性(totipotency)为理论基础,包括植物细胞的“形态全能性”和“化学全能性”两方面的概念,植物体的任何一个细胞包含有整株植物全部的遗传信息,在一定条件下具有发育成一个完整植株的能力,现在此技术已经相当成熟。早在 20 世纪 80 年代,组织培养技术已经广泛用于生产三尖杉碱类化合物。Xu 等^[12]在对三尖杉细胞悬浮培养时,通过改变培养环境、培养温度、光照、激素、碳源、氮源以及 pH 值,得到了产生最大量三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱的条件。耿莹莹等^[13]通过高效液相色谱法测定三尖杉叶片粉末、三尖杉树皮粉末和植物组织块培养株,发现组织块中高三尖杉酯碱的量最高。细胞培养技术具有扩大药源的优势,但培养周期比较长,合成三尖杉生物碱能力低且不稳定。

1.4 植物内生真菌

植物内生真菌一般是指在某一时期生活在植物体内,但对宿主植物组织不引起明显病害症状的、并与宿主植物建立和谐联合关系的一类真菌。1993 年, Stierle 等^[14]从短叶红豆杉 *Taxus brevifolia* Nutt. 中分离得到一株能合成抗癌物质紫杉醇的内生真菌,这表明某些内生真菌具有与宿主植物相同或相似的合成活性成分的能力。韩洁等^[15]从篦子三尖杉中分离的内生真菌,通过高效液相色谱法筛选到了能产生高三尖杉酯碱的内生真菌。目前对于内生真菌的研究还处于初级阶段,分离到的三尖杉碱类化合物还不是很多,相信这将是一个全新的研究领域。

其他的还有毛状根技术等现代应用技术。这些技术对于抗癌药物三尖杉碱类的产出具有很重要的意义。

2 药理作用

2.1 抗肿瘤

早在 20 世纪六七十年代,研究表明三尖杉生物碱对动物移植性白血病 P388、L1210 有抑制作用。作用比较明显的三尖杉生物碱主要是三尖杉酯碱、高三尖杉酯碱、异三尖杉酯碱以及去氧三尖杉酯碱。主要的抗肿瘤机制体现在抑制蛋白基因的表达、诱导细胞凋亡和细胞分化等方面。

2.1.1 抑制蛋白基因的表达 三尖杉生物碱的抗肿瘤机制主要为抑制蛋白合成的起始阶段、抑制肽链的延长、抑制蛋白性基因的表达。梁前进等^[16]以人子宫颈癌细胞株 HeLa 为研究对象,采用免疫印迹、流式细胞术和间接免疫荧光等方法,分析三尖杉酯

碱对细胞增殖周期、凋亡等的影响,并检测着丝粒蛋白 CenpB 基因表达的水平,进一步分析它与细胞增殖的关系及三尖杉酯碱的作用效应。结果表明,0.2 $\mu\text{g/mL}$ 三尖杉酯碱作用时间的延长引起 HeLa 细胞 G 期缩短、S 期延长的时相变化趋势,与之相关的是 G₂ 期向 G₁ 期过渡的缓慢延迟;凋亡率呈现增加的趋势;相对于未处理的对照细胞,0.2 $\mu\text{g/mL}$ 三尖杉酯碱的作用使 CenpB 蛋白表达水平降低。Chen 等^[17]发现 K562 细胞与高三尖杉酯碱作用 24 h 后, P210BCR-ABL 蛋白表达水平下降到基础水平的 63%, 48、72 h 后则进一步下降到 24% 和 <0.5%, 与此同时, K562 细胞的增殖能力和克隆形成能力也同步下降。

2.1.2 诱导细胞凋亡 石玉涛等^[18]通过 DNA 电泳及流式细胞术来观察高三尖杉酯碱引起白血病 HL-60 细胞凋亡的过程, DNA 电泳研究方法显示, 10 $\mu\text{g/mL}$ 高三尖杉酯碱诱导 HL-60 细胞在 24 h 出现较典型的 DNA “Ladder”。流式细胞术研究发现, 当高三尖杉酯碱的质量浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时, 出现典型的凋亡峰。实验结果显示高三尖杉酯碱能诱导 HL-60 细胞凋亡, 其影响强度与作用时间及剂量呈相关性。为了探讨高三尖杉酯碱引起 HL-60 细胞凋亡的机制, 陈春燕等^[19]运用高三尖杉酯碱作用 HL-60 细胞后撤药实验筛选其诱导 HL-60 细胞凋亡启动项时, 通过流式细胞和免疫组化技术证明了 Bel-2、Bax、MAPK 途径 caspas-3 参与了高三尖杉酯碱启动 HL-60 细胞凋亡的信号转录。

2.1.3 诱导细胞分化 刘佳宁等^[20]用 MTT 法研究高三尖杉酯碱的作用机制。结果显示, 高三尖杉酯碱可能通过下调 CD44 基因, 进而提高 p27 和 p21 表达, 抑制 cyclin E 活性而对 HL-60 细胞产生诱导分化作用。K562 细胞用高三尖杉酯碱处理后, 明显上调其多个与细胞分化相关基因的表达水平, 如上调转录因子 (T/A) GATA (A/G)、过氧化物酶体增殖物激活受体、红细胞谷胱甘肽还原酶等的表达水平^[21]。

2.2 抗关节炎

冯红德等^[22]采用大鼠佐剂性关节炎 (AA) 模型, 以雷公藤多苷为阳性对照药, 观察高三尖杉酯碱对大鼠佐剂性关节炎模型 P 物质及 IL-1 β 、TNF- α 的影响, 实验证明高三尖杉酯碱可能是通过强烈抑制 AA 大鼠血清与滑膜中的 TNF- α 、IL-1 β 的量, 以及血浆、滑膜中 P 物质质量的分泌和释放, 起到治疗

AA 的作用。这一发现将会为治疗风湿性关节炎提供安全、有效的药物。

3 临床应用

3.1 慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病是累及造血系统干细胞系的恶性肿瘤疾病, 一般的治疗手段主要有造血干细胞移植、伊马替尼、 α -干扰素等。但是由于价格及耐药的原因, 限制了这些治疗手段的应用。白厚桥等^[23]治疗 23 名 (17 名男, 6 名女) 慢性粒细胞白血病患者, 治疗组 23 例先用羟基脲诱导治疗, 使白细胞 $\leq 1.0 \times 10^{10}/\text{L}$, 然后静脉滴注或 im 高三尖杉酯碱 2~4 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1})$, 连用 7~9 d, 每月 1 个疗程, 白细胞数控制在 $5.0 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^{10}/\text{L}$, 结果显示完全血液学缓解 6 例 (26.1%), 部分血液学缓解 17 例 (73.9%), 总血液学缓解 19 例 (82.6%)。吴春华^[24]用高三尖杉酯碱联合阿糖胞苷对 23 例对羟基脲和干扰素治疗无效的慢性粒细胞白血病患者进行治疗, 静滴高三尖杉酯碱 1~2 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}^{-1})$ 生理盐水, 同时 sc 阿糖胞苷, 连用 7~14 d, 28 d 一个疗程, 结果有效率高达 93.5%。

3.2 急、慢性髓细胞白血病

急性髓细胞白血病也是一种常见的血液系统恶性肿瘤, 化疗和骨髓抑制是常用的治疗手段, 对于化疗原发耐药而难以治疗的患者, 常用高三尖杉酯碱联合治疗。杨艳丽等^[25]用 1 mg/d 高三尖杉酯碱、25~50 mg/d 阿糖胞苷联合 150~300 $\mu\text{g/d}$ 粒细胞集落刺激因子即 HAG 方案治疗 28 例急性髓细胞白血病, 结果完全缓解 78%, 此方案对急性髓细胞白血病的疗效明显, 对老年性、继发性或耐药性白血病效果得到肯定。为了验证小剂量的高三尖杉酯碱对难以治愈或者复发性的慢性髓细胞白血病的治疗效果, Gu 等^[26]对 67 例此病患者进行了疗效观察, 给药 1~14 d, 每天 1.5 mg/m^2 高三尖杉酯碱, 7.5 mg/m^2 阿糖胞苷, 结果有效率 89.5%。

3.3 红斑狼疮性疾病

红斑狼疮 (SLE) 属于自身免疫疾病、风湿性疾病, 多用免疫抑制剂治疗此类疾病, 但是存在着许多不良反应。钟建庭等^[27]用糖皮质激素联合三尖杉酯碱治疗系统性红斑狼疮, 给予 36 例 SLE 患者强的松 0.8~1 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$, 4~8 周后开始每周减量 5 mg , 维持量 10~20 mg/d , 静脉滴注三尖杉酯碱 1 mg 和 0.9% 氯化钠注射剂 500 mL, 5~7 d 为 1 个疗程, 间隔 2~3 周, 共 3~6 个疗程, 结果狼疮活动

积分表评分由治疗前平均14.36分降至5.16分,24 h尿蛋白量、红细胞沉降率水平较治疗前明显下降($P < 0.05$),抗核抗体转阴率87.5%,抗双链DNA抗体、核糖蛋白抗体转阴率分别为87.5%、83.3%。

4 结语

三尖杉碱类化合物具有很好的抗肿瘤作用,将更多地应用于临床。但是由于三尖杉植物资源的严重匮乏,三尖杉碱类化合物的植物来源这一重要的途径受到限制,因此,通过其他有效的途径获得三尖杉碱类化合物变得异常重要。植物组织培养技术以及化学合成途径都是比较好的获取三尖杉碱类化合物的重要途径。另外,植物内生真菌具有培养周期短,发酵条件简便且易控制,便于大规模地发酵等优势,相信这将是一个全新的领域。

国内外对于三尖杉酯碱和高三尖杉酯碱的药理机制报道较多,而且通过临床应用发现,高三尖杉酯碱与其他药物联合应用,治愈效果明显提高,但是对于其机制研究报道得很少,因此,对于联合用药的机制需要进一步深入。另外,对于其他的三尖杉碱类化合物如异三尖杉酯碱、去氧三尖杉酯碱等报道还比较少,使得具有生物活性的这类三尖杉碱不能被充分开发和广泛应用。

作为36种抗癌药物之一的高三尖杉酯碱,对急性慢性白血病的临床治疗效果显著,因此,联合用药治疗白血病具有很好的应用前景。

参考文献

- [1] Paudler W W, Kerley G I, McKay J. The Alkaloids of *Cephalotaxus drupacea* and *Cephalotaxus fortunei* [J]. *J Org Chem*, 1963, 28(9): 2194-2197.
- [2] Powell R G, Smith C R. Structure of cephalotaxine and related alkaloids [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 46(10): 4081-4084.
- [3] Powell R G, Weisleder D, Smith C R. Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*: Structure and activity [J]. *J Pharm Sci*, 1972, 61(8): 1227-1230.
- [4] Takano I, Yasuda I, Nishijima M, et al. Ester-type cephalotaxus alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 44(4): 735-738.
- [5] Morita H, Arisaka M, Yoshida N, et al. Cephalozomines A—F, potent cytotoxic alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(19): 2929-2934.
- [6] Morita H, Yoshinaga M, Kobayashi J, et al. Cephalozomines G, H, J, K, L, and M, new alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Tetrahedron*, 2002, 33(43): 5489-5495.
- [7] Miwa Y, Hiroshi M, Dota T, et al. Bis-cephalezomines A—E from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana* [J]. *Cheminform*, 2004, 34(51): 7861-7868.
- [8] Quintás-Cardama A, Cortes J. Homoharringtonine for the treatment of chronic myelogenous leukemia [J]. *Pharmacother*, 2008, 9(6): 1029-1037.
- [9] 叶仙蓉, 吴克美. 三尖杉碱和桥氧三尖杉碱衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. *药学学报*, 2003, 38(12): 919-923.
- [10] 叶仙蓉, 柴永海, 李行南, 等. 三尖杉酯碱衍生物的合成及抗肿瘤活性 [J]. *药学学报*, 2004, 39(6): 429-433.
- [11] Berhal F, Joelle P. Stereoselective synthesis of enantiopure analogues of (—)-cephalotaxine [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, 21(3): 325-332.
- [12] Xu X H, Zhang W, Xu J G, et al. Establishing suspension culture of *Cephalotaxus fortunei* cells for alkaloid production [J]. *J Biotechnol*, 2008, 136(20): 147-169.
- [13] 耿莹莹, 阙慧卿, 邓思珊, 等. 高效液相色谱法测定组织培养株中高三尖杉酯碱的含量 [J]. *中国药学杂志*, 2006, 41(3): 238-239.
- [14] Stierle A, Strobel G, Stierle D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of paific yew [J]. *Science*, 1993, 260 (5105): 214-216.
- [15] 韩洁, 赵杰宏. 箬子三尖杉产高三尖杉酯碱内生真菌的分离和筛选 [J]. *西北农林学报*, 2010, 19(10): 112-115.
- [16] 梁前进, 张甦, 郑艳波, 等. 抗肿瘤药物三尖杉酯碱对HeLa细胞繁殖的影响以及与CenpB基因的关系 [J]. *生物物理学报*, 2009, 21(1): 26-31.
- [17] Chen R, Gandhi V, Plunkett W. A sequential blockade strategy for the design of combination therapies to overcome oncogene addiction in chronic myelogenous leukemia [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(22): 10959-10966.
- [18] 石玉涛, 刘锦涛, 王建秀, 等. 高三尖杉酯碱诱导HL-60细胞凋亡过程的研究 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2003, 35(2): 95-97.
- [19] 陈春燕, 贾继辉, 潘祥林, 等. 高三尖杉酯碱对HL-60细胞凋亡的影响及机制的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(7): 1183-1186.
- [20] 刘佳宁, 毕高峰, 温培娥, 等. HL-60细胞高三尖杉酯碱诱导后CD44表达变化及机制的研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(18): 1361-1364.
- [21] Michaels S, Brown D, Segal D. Analysis of transcription factor expression after homoharringtonine treatment [J]. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 2007, 48: 4843.

- [22] 冯红德, 康海英, 宋欣伟, 等. 高三尖杉酯碱对大鼠佐剂性关节炎 SP 及 IL-1 β 、TNF- α 影响的实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(6): 726-729.
- [23] 白厚桥, 高 鹏. 23 例慢性粒细胞白血病用高三尖杉酯碱治疗的临床分析 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(24): 151-152.
- [24] 吴春华. 小剂量 HA 方案治疗慢性粒细胞白血病疗效观察 [J]. 实用临床医学, 2010, 7(11): 30-31.
- [25] 杨艳丽, 李 骏, 耿英华, 等. 小剂量高三尖杉酯碱、阿糖胞苷联合 G-CSF 治疗急性髓细胞白血病 28 例临床分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2009, 34(4): 307-308.
- [26] Gu L F, Zhang W G, Wang F X, *et al.* Low dose of homoharringtonine and ytarabine combined with granulocyte colony-stimulating factor priming on the outcome of relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 137(6): 997-1003.
- [27] 钟建庭, 方 玲, 王 璇, 等. 糖皮质激素联合小剂量三尖杉酯碱治疗系统性红斑狼疮的临床观察 [J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(5): 414-415.

FDA 称妊娠期间长期大剂量使用氟康唑存在潜在婴儿出生缺陷风险

2011 年 8 月 3 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 通告: 孕妇在妊娠早期长期大剂量 (400~800 mg/d) 使用抗真菌药氟康唑 (商品名 Diflucan, 大扶康) 可能发生罕见的、明显的婴儿出生缺陷。同时声明, 氟康唑单次、低剂量 (150 mg) 治疗念珠菌引起的阴道宫颈感染, 不会发生该风险。

氟康唑为氟代三唑类广谱抗真菌药物, 1990 年在美国上市, 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、消化道念珠菌感染及妇科阴道念珠菌感染等疾病。通常认为其生物利用度高、半衰期长、水溶性好, 临床可口服和静脉注射给药。

FDA 表示, 已发生的若干例婴儿出生缺陷的病例报告显示, 通常这些婴儿的母亲在妊娠早期曾长时间大剂量 (400~800 mg/d) 使用氟康唑治疗重度 and 危及生命的真菌感染。

基于现有资料, FDA 对氟康唑相关适应症的妊娠用药安全级别已从妊娠 C 类调整为 D 类。但治疗念珠菌阴道炎的单次剂量 150 mg 氟康唑的妊娠安全级别仍保持 C 类不变。尽管已有确凿的临床证据证明氟康唑存在对胎儿的安全风险, 但将该药用于重度或危及生命疾病的孕妇风险效益比是可以接受的。

FDA 提醒医护人员应注意患者长期大剂量使用氟康唑的潜在风险, 如果患者妊娠期间服药或服药期间怀孕应予以警示。

现有的医学文献中发表了若干不良事件病例报告, 描述了妇女妊娠早期治疗真菌感染长期大剂量 (400~800 mg/d) 使用氟康唑, 婴儿出现罕见且明显的出生缺陷。其中 4 例报道了妇女治疗球孢子菌脑膜炎长期大剂量静脉注射氟康唑, 1 例报道了 HIV 阳性母亲治疗念珠菌阴道炎长期大剂量口服氟康唑。这些病例与被称为 Antley-Bixler 综合征的常染色体隐性遗传病具有一些相同的特征。一般人群很少发生这种综合的先天异常, 动物胚胎在子宫内暴露于氟康唑后可见类似异常。

妊娠早期长期大剂量使氟康唑可能致畸, 但致畸风险的大小尚未明确。5 例报告表明对于氟康唑致畸存在药物阈值效应。

可获的医学文献数据表明口服低剂量氟康唑用于妊娠早期与先天异常无关。少数公开发表的流行病学研究显示出生前暴露于低剂量氟康唑 (大部分患者接受单次口服剂量 150 mg 的治疗) 的婴儿中没有出现明显的异常现象, 这些小规模研究大多也不能准确地总体预测主要出生缺陷风险。此外, 目前也尚无足够样本量的研究能准确地预测出相关风险。

(摘译: 董江萍 刘玉聪)