

制霉菌素剂型及临床用途综述

刘媛洁* 陈俊群

江西医学高等专科学校临床医学系

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16540

[摘要] 制霉菌素作为多烯类抗真菌药物,自20世纪中叶发现以来,因其广谱抗真菌活性及不易产生耐药性的特点,在临床抗真菌治疗中占据重要地位。本文系统综述了制霉菌素的各种剂型(包括阴道栓剂、口腔贴膜、软膏、混悬液、泡腾片等)及其在不同临床场景(如阴道炎、口腔真菌感染、皮肤真菌病、消化道真菌感染等)中的应用研究进展。通过分析近年来的临床研究数据,总结了不同剂型的优势与局限性,探讨了制霉菌素在联合用药、新型给药系统及特殊人群(如孕妇、儿童)中的应用策略,并对其未来研究方向进行了展望,以期临床合理用药和新剂型开发提供参考。

[关键词] 制霉菌素; 剂型; 临床应用; 给药系统

中图分类号: R4 文献标识码: A

A Review of Nystatin dosage Forms and Clinical Applications

Yuanjie Liu* Junqun Chen

Department of Clinical Medicine, Jiangxi Medical College

[Abstract] Nystatin, as a polyene antifungal drug, has occupied an important position in clinical antifungal treatment since its discovery in the middle of the 20th century due to its broad-spectrum antifungal activity and the characteristic of being less likely to develop drug resistance. This article systematically reviews the research progress of various dosage forms of nystatin (including vaginal suppositories, oral patches, ointments, suspensions, effervescent tablets, etc.) and their applications in different clinical scenarios (such as vaginitis, oral fungal infections, cutaneous mycosis, digestive tract fungal infections, etc.). By analyzing the clinical research data in recent years, the advantages and limitations of different dosage forms were summarized. The application strategies of nystatins in combination therapy, new drug delivery systems and special populations (such as pregnant women and children) were discussed. The future research directions were also prospected, with the aim of providing references for rational clinical drug use and the development of new dosage forms.

[Key words] Nystatin Dosage form; Clinical application; Drug delivery system

制霉菌素(Nystatin)是多烯大环内酯类抗真菌抗生素,于1950年首次分离获得。难溶于水,微溶于甲醇、乙醇等有机溶剂,易溶于二甲基亚砜(DMSO)和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。其分子结构中的大环内酯部分与真菌细胞膜中的麦角甾醇结合,导致细胞膜通透性改变,细胞内重要物质外泄而发挥杀菌作用。制霉菌素对多种真菌,尤其是念珠菌属(如白色念珠菌)具有高度抗菌活性,且长期使用不易产生耐药性,使其成为临床抗真菌治疗的重要选择。

随着医学发展和临床需求的改变,制霉菌素的应用范围不断拓展。20世纪60-70年代,制霉菌素主要用于治疗口腔和阴道的念珠菌感染;80-90年代,随着免疫抑制患者的增多,其在预防和治疗免疫功能低下患者真菌感染中的作用日益凸显;进入21世纪后,制霉菌素在肿瘤放疗患者、HIV感染者、新生儿等特殊

人群中的应用研究不断深入。与此同时,制霉菌素的剂型也从最初的简单制剂发展为多种新型给药系统,大大提高了其临床疗效和患者依从性。但由于其口服生物利用度低(<5%)和全身给药毒性较大,传统上主要作为局部用药。

近年来,随着真菌耐药问题的日益严峻和新型抗真菌药物的研发困难,重新审视和优化传统抗真菌药物的临床应用具有重要意义,加上剂型改良和新型给药系统的开发,制霉菌素的应用范围有望不断拓展^[1]。本文旨在全面梳理制霉菌素各种剂型的特点及其在不同临床场景中的应用研究进展,为临床合理用药提供依据。

1 制霉菌素的药理特性

1.1 作用机制

制霉菌素通过与真菌细胞膜上的甾醇(主要为麦角甾醇)结

合,在膜上形成孔道,导致细胞内钾离子及其他小分子物质外漏,破坏细胞正常代谢而发挥抗真菌作用。这种作用具有高度选择性,因为哺乳动物细胞膜主要含胆固醇而非麦角甾醇,故对人体细胞毒性较低。

1.2 抗菌谱

制霉菌素对多种致病性真菌具有抑制作用,尤其对念珠菌属(如白色念珠菌、热带念珠菌、克柔念珠菌等)抗菌活性最强。此外,对曲霉菌、隐球菌、组织胞浆菌等也有一定抑制作用。细菌和病毒对其不敏感。

1.3 药代动力学特点

制霉菌素口服后几乎不被胃肠道吸收,全身给药(如静脉注射)因毒性大而受限。局部应用时,皮肤和黏膜吸收极少,主要在用药部位发挥局部作用,这使其成为孕期和儿童用药的相对安全选择。

2 制霉菌素的剂型

2.1 传统剂型

2.1.1 片剂与栓剂

传统口服片剂(50万单位/片)主要用于消化道真菌感染,但因口感差、胃肠道反应大(恶心、呕吐发生率15-20%),患者依从性低。阴道栓剂(10万单位/枚)是治疗外阴阴道念珠菌病的传统选择,但存在使用不便、药物滞留时间短(通常<4小时)、易污染衣物等问题,影响治疗效果。

2.1.2 混悬液与软膏

制霉菌素甘油混悬液(10万单位/mL)广泛用于口腔念珠菌病(如鹅口疮)的治疗^[2]。研究显示,油基混悬液(如以鱼肝油为基质)较水基制剂具有更长的黏膜滞留时间和更高的生物利用度。皮肤用软膏(10万单位/g)用于治疗皮肤念珠菌感染,如尿布皮炎、肛周皮炎等,但存在油腻感强、衣物着色等问题。

2.2 改良剂型

2.2.1 阴道泡腾片与软胶囊

泡腾片(如含制霉菌素10万单位)遇阴道分泌物产生泡沫,促进药物扩散并延长滞留时间。临床研究表明,泡腾片剂型可使药物在阴道内的滞留时间延长至8-12小时,显著提高治疗效果。硝呋太尔-制霉菌素阴道软胶囊(含制霉菌素20万单位)结合了抗菌与抗真菌成分,对混合感染效果显著。多中心临床研究显示,其治疗妊娠期外阴阴道念珠菌病的总有效率达95.65%,显著优于单方制剂的82.5%。

2.2.2 口腔粘附制剂

以卡波姆、羟丙基甲基纤维素等为基质的口腔粘附膜或贴片可延长药物在口腔病灶的滞留时间。研究显示,聚乙烯醇-羧甲基纤维素钠-壳聚糖(2:1:1)配方的制霉菌素贴膜粘附性能最佳,体外释放实验表明其可持续释放药物达6-8小时。临床试验证实,该剂型治疗口腔念珠菌病的治愈率可达89.3%,显著高于传统混悬液的67.5%。

2.2.3 原位凝胶系统

pH敏感型阴道用原位凝胶(含0.655%卡波姆和1.213%聚乙

烯醇)在阴道pH(4.0-4.6)下发生相变形成凝胶,兼具良好的可注射性和缓释特性。流变学研究表明,该剂型在25℃(室温)时黏度为250-350cP,便于注射;在37℃(体温)和pH4.2时黏度迅速增至4500-5500cP,形成凝胶。体外释放实验显示,该剂型可使制霉菌素在阴道内持续释放达20小时以上,显著延长药物作用时间。

2.3 复合制剂与联合用药

2.3.1 与碳酸氢钠联用

2-4%碳酸氢钠溶液与制霉菌素联用可改变局部pH,在碱性环境(pH>7.5)可抑制念珠菌菌丝形成,降低其致病性,增强抗真菌效果。研究显示,该方案用于肿瘤放疗患者口腔护理,可使口腔真菌感染率从26%降至13.79%,治疗口腔念珠菌病疗程缩短40%,复发率降低60%^[3]。

2.3.2 与乳酸菌联用

制霉菌素联合乳酸杆菌可维持阴道微生态平衡,机制研究表明,乳酸菌可通过竞争性抑制、产生抗菌肽和维持酸性环境等多途径增强抗真菌效果。该方案使阴道念珠菌病复发率从35%降至15%,同时显著改善阴道健康评分^[4]。

2.3.3 与抗生素联用

制霉菌素-甲硝唑复合制剂通过同时靶向真菌和厌氧菌,对混合型阴道炎有效。体外研究显示,两药联用可使白色念珠菌的MIC值从7.511 μg/mL降至2.416 μg/mL,并表现出协同效应(FICI=0.375)。临床研究证实,联合用药组的症状缓解时间(2.1±0.8天)显著短于单药组(3.5±1.2天,P<0.05)。

2.3.4 与壳聚糖衍生物联用

壳聚糖季铵盐(HACC)通过正电荷作用吸附于真菌细胞表面,破坏细胞壁完整性。联合制霉菌素使用时,可显著增强药物渗透性,使白色念珠菌生物膜形成减少72%,并下调毒力因子基因(如SAP2、PLB1)表达^[5]。

3 制霉菌素的临床应用

3.1 妇科感染

3.1.1 外阴阴道念珠菌病(VVC)

制霉菌素是治疗VVC的一线药物,尤其适用于妊娠期(FDA B类)。研究表明,制霉菌素阴道栓连用14天的治愈率为50-70%,而泡腾片剂型可将治愈率提高至83.33%。对于复发性VVC,制霉菌素联合乳酸菌制剂可使6个月复发率降至8%以下。

3.1.2 妊娠期用药安全性

多项临床研究证实,妊娠中晚期局部应用制霉菌素(如50万单位/日阴道给药)不会增加早产或胎儿畸形风险。因其几乎不吸收,成为妊娠期抗真菌治疗的安全选择。

3.2 口腔真菌感染

3.2.1 鹅口疮

制霉菌素混悬液(10万单位/mL)是新生儿鹅口疮的标准治疗^[3]。比较研究发现,高浓度制剂(100万单位/mL,每日2次)比常规浓度(20万单位/mL,每日4次)疗程更短,且护理次数减少,更适合新生儿应用。对于免疫抑制患者(如HIV感染者)的口腔念珠菌病,制霉菌素口腔贴膜联合系统性抗真菌治疗可显著提高治愈率。

3.2.2 义齿性口炎

制霉菌素软膏(10万单位/g)涂抹于义齿组织面,配合夜间摘除义齿,可使治愈率达93.2%。改良的制霉菌素口腔贴膜通过延长药物接触时间,进一步提高了疗效。

3.3 皮肤与创面感染

3.3.1 尿布皮炎与肛周感染

制霉菌素-炉甘石洗剂对婴幼儿真菌性尿布皮炎有效率达100%。对老年肛周皮炎,制霉菌素粉剂局部喷洒的治愈率可达89%,且操作简便,适合护理机构使用。

3.3.2 烧伤患者真菌预防

研究显示,口服制霉菌素(5-10mL,10万单位/mL,每日3-4次)联合局部用药,可使烧伤患者真菌性败血症发生率从3.3%降至0%,且不增加耐药风险。

3.4 其他临床应用

3.4.1 呼吸道真菌定植预防

机械通气患者口腔局部应用制霉菌素粉末(15万单位,每12小时一次),可使呼吸机相关性肺部真菌定植率从24%降至1%。

3.4.2 消化道真菌感染

制霉菌素-甘油混悬液(50万单位/40mL)治疗真菌性食管炎,治愈率达93.93%,显著优于单用制霉菌素(62.5%)。

3.4.3 肿瘤患者真菌预防

制霉菌素联合碳酸氢钠含漱可显著降低放疗患者口腔真菌感染率(13.79%vs26%),并减少口臭、溃疡等并发症。

3.4.4 新生儿重症监护

对于极低出生体重儿(<1500g),预防性使用制霉菌素(10万单位/mL,每日2次涂抹口腔)可显著降低侵袭性真菌感染发生率,且安全性良好。

4 安全性及不良反应

4.1 总体安全性评价

制霉菌素局部应用安全性良好,全身吸收极少。大规模临床研究显示,其不良反应发生率约为3-5%,主要为局部反应,严重不良反应罕见(<0.1%)。这一安全性特征使其成为特殊人群(如孕妇、儿童、老年人)抗真菌治疗的重要选择。

4.2 常见不良反应及处理

4.2.1 局部反应

阴道用药后可出现轻度灼热感(3-5%)、瘙痒(2-3%)或红肿(1-2%),通常为一过性,无需特殊处理。口腔用药可能出现短暂味觉异常(苦味),发生率约10-15%,可通过服药后立即漱口减轻。

4.2.2 过敏反应

虽然罕见(<1%),但可能表现为皮疹、荨麻疹甚至过敏性休克。对多烯类药物过敏者禁用。发生过敏反应时应立即停药并给予抗组胺药物或糖皮质激素治疗。

4.2.3 全身性反应

有病例报道制霉菌素阴道用药后出现寒战、高热等全身反

应(发生率约0.01%),提示即使是局部用药也可能引发系统性反应。机制可能与药物微量吸收后激活免疫系统有关,需引起临床重视。

4.3 药物相互作用

4.3.1 与抗菌药物的相互作用

制霉菌素与多粘菌素、新霉素等阳离子抗菌药合用可能产生沉淀,降低疗效。与氯己定等消毒剂联用可能增强抗真菌效果。

4.3.2 与其他药物的相互作用

口服制霉菌素可能影响口服避孕药的吸收,建议间隔2小时服用。与华法林等抗凝药物的相互作用尚无明确证据,但合用时应加强监测。

5 研究展望与结论

5.1 现存挑战

尽管制霉菌素临床应用广泛,但仍存在以下局限:局部剂型滞留时间短,需频繁给药;口服生物利用度低,全身应用受限;对某些非白念珠菌(如光滑念珠菌)活性较低。

5.2 未来方向

未来研究可关注新型递送系统,如纳米粒、脂质体等提高靶向性和滞留性;联合用药策略,如与唑类药物或免疫调节剂协同;扩大适应症,如对曲霉菌感染的联合治疗方案;特殊人群用药如优化儿童和老年人的给药方案。

5.3 结论

制霉菌素通过剂型改良和联合用药策略,在抗真菌治疗中持续发挥重要作用。其安全性高、耐药率低的特点,使其在妇产科、口腔科、肿瘤支持治疗等领域具有独特优势。未来通过新型给药系统的开发和应用策略的优化,制霉菌素的临床价值有望进一步提升。

【参考文献】

- [1]钱晶晶,王晓东.真菌耐药机制中的染色体非整倍体现象研究进展[J/OL].菌物学报,1-11[2025-09-20].<https://doi.org/10.13346/j.mycosystema.250107>.
- [2]陈万涛.口腔临床免疫学[M].人民卫生出版社,2024.10:607.
- [3]崔翠梅.碳酸氢钠与制霉菌素联合用药治疗重度鹅口疮的临床疗效[J].山西医药杂志,2022,51(12):1388-1390.
- [4]陈金玉.制霉菌素阴道胶囊联合乳酸菌阴道胶囊治疗阴道炎的效果[J].中国医药指南,2024,22(15):66-69.
- [5]陈芷叶.壳聚糖衍生物/制霉菌素抗白色念珠菌的研究[D].苏州大学,2021.

作者简介:

陈俊群(1977--),女,汉族,江西南昌人,硕士,讲师,研究方向:药理学。

*通讯作者:

刘媛洁(1983--),女,汉族,江西上饶人,硕士,副教授,研究方向:公共卫生与预防医学。