

# 抗真菌感染药物的研究进展

陈庆叶, 阮奔放\*

浙江工业大学药学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年12月16日; 录用日期: 2026年1月9日; 发布日期: 2026年1月19日

## 摘要

真菌作为自然界中广泛存在的微生物, 在特定条件下会突破人体防御屏障引发感染。随着侵袭性真菌感染的病例日益增加, 病原真菌耐药性愈发严重, 人们开始意识到抑制真菌感染的必要性。本文将主要介绍现有的抗真菌药物以及几种新型的还在研究阶段的抗真菌药物, 并对已上市的药物进行剂型总结与分析。

## 关键词

抗真菌药物, 耐药性, 新药, 药物剂型

# Research and Development of Antifungal Drugs

Qingye Chen, Benfang Ruan\*

College of Pharmacy, Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Received: December 16, 2025; accepted: January 9, 2026; published: January 19, 2026

## Abstract

Fungi, as microorganisms widely distributed in nature, can breach the human body's defense barriers and trigger infections under specific circumstances. With the escalating number of cases of invasive fungal infections and the increasingly severe drug resistance of pathogenic fungi, there is a growing awareness of the necessity to inhibit fungal infections. This paper will primarily present the existing antifungal drugs and several novel antifungal agents still in the research phase. Additionally, it will conduct a summary and analysis of the dosage forms of the commercially available drugs.

## Keywords

Antifungal Drugs, Drug Resistance, New Drugs, Drug Dosage Form

\*通讯作者。



## 1. 背景

真菌是一类真核微生物, 据估计, 在地球上有超过 500 万种真菌, 约有三百种真菌可引起人类疾病[1]。临床常见的致病真菌主要分为以下三类: 第一类是浅表真菌, 它们多为腐生菌, 仅侵犯皮肤表层、毛发与甲板, 不深入真皮组织, 例如: 红色毛癣菌, 主要感染皮肤, 毛发和甲板, 占真菌感染总数的 80% 以上。第二类是深部(侵袭性)真菌, 它们多为条件致病菌, 如: 白色念珠菌、烟曲霉、新型隐球菌, 可侵入内脏与血液, 具有“高致死、难诊断”的特点。第三类为皮下真菌, 如申克孢子丝菌主要通过皮肤外伤侵入, 感染局限于皮下组织, 可形成脓肿或肉芽肿。尽管多数国家缺乏系统性监测, 真菌感染的患病率和致死率仍然令人震惊。数据显示, 每年有超过 655 万人受到致命性真菌感染的影响, 导致超过 375 万人死亡, 其中约 255 万例可直接归因于该真菌感染[2]。浅表皮肤和指甲真菌病累及全球约 17 亿人, 侵袭性感染的致死率甚至高于肺结核或疟疾。真菌感染局势日益严峻的原因主要包括: 艾滋病、化疗及器官移植等导致免疫力低下或受损的人群增多。尽管侵袭性真菌感染病例持续攀升, 过去获批上市的药物种类却非常单一且耐药性、毒性、药物相互作用及给药途径受限等问题仍未得到解决[3]。接下来我将介绍近年来已经获批上市的抗真菌药物以及市面上存在的不同剂型。

## 2. 临床常用的抗真菌药物

目前临床常用抗真菌药可分为三类: 第一类用于深部/重症感染(如曲霉病、念珠菌血症), 包括多烯类、棘白菌素类、氟胞嘧啶类, 常见于 ICU、血液科等; 第二类为兼顾浅表与深部感染的唑类, 应用最广, 如氟康唑治疗念珠菌血症, 克霉唑治疗阴道念珠菌病; 第三类为专攻浅表皮肤癣菌感染的丙烯胺类, 是皮肤癣菌病(如足癣、体癣)的重要选择, 尤其适用于唑类疗效不佳或复发患者。下文将从抗菌耐药机制、市售剂型及优缺点展开介绍。

### 2.1. 多烯类抗真菌药物

多烯类抗真菌药物主要通过与其真菌细胞膜上的麦角固醇结合, 破坏细胞膜完整性, 阻止麦角固醇发挥其重要功能, 导致真菌细胞内容物泄漏而死亡[4], 或者引起真菌细胞内活性氧积累, 诱导细胞凋亡[5], 属于“杀菌性”抗真菌药, 对多数真菌(尤其是念珠菌、隐球菌、曲霉)有效, 毒性较强。多烯类抗真菌的代表药物以两性霉素 B (AmB) 为例。

两性霉素 B: Am B 是由结节链霉菌发酵产生的大环多烯类抗生素, 其核心结构可分为 3 个关键部分, 见图 1, 分别是多烯大环内酯环的核心骨架, 氨基糖结构的极性侧链, 羧基与酰基作为疏水侧链[6], 使其兼具“靶向真菌细胞膜”和“破坏膜完整性”的双重能力, 是其广谱抗真菌活性的化学基础。关于它的抗菌机制目前还尚未完全明确, 传统观点认为其通过真菌细胞膜上形成跨膜离子通道发挥杀菌作用, 但 Lewandowska A [7]等人通过实验及结构解析, 证实其核心机制是形成膜外聚集体“海绵”, 主动从真菌细胞膜中提取麦角固醇, 导致膜功能崩溃。AmB 因直接作用于已合成的麦角固醇, 不易诱导耐药, 临床耐药率远低于唑类药物。AmB 自 1958 年以脱氧胆酸盐(AmB-D)上市, 成为深部真菌感染的首选药物。但其治疗窗窄, 肾毒性等不良反应, 临床应用受到限制, 因此其剂型也在不断地变化。目前国内市售的剂型主要是注射剂型, 脂质体制剂型以及阴道泡腾片。脂质体制剂型可显著降低肾毒性, 机制可能与肾脏中相关受体分布较少、药物在肝肾中分布差异有关[8]。其最经典的脂质体制剂组成是以氢化大豆磷脂酰胆

碱, 胆固醇, 二肉豆蔻酰磷脂酰甘油酯的脂质双层包裹 AmB, 提高水溶性并延缓释放, 使血药浓度显著升高、肾清除率大幅降低, 适用于肾功能不全患者[9]。但其价格较为昂贵, 且给药不便。国外还开发了脂肪乳剂、口服悬浮液、外用制剂等多种新剂型, 在改善药物溶解性, 提高生物利用度及降低毒性方面取得了一定的效果。

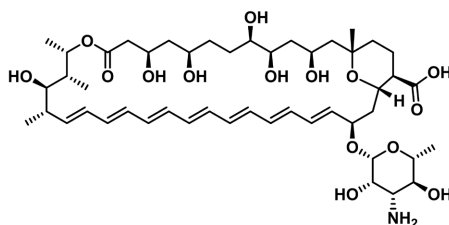


Figure 1. 两性霉素 B 结构式

图 1. The structural formula of Amphotericin B

## 2.2. 棘白菌素类抗真菌药物

棘白菌素类抗真菌药物的靶点是  $\beta$ -1,3-D-葡聚糖合酶, 它的抗菌机制主要是通过阻断葡聚糖的合成, 破坏细胞壁结构的完整性, 最终使菌体破裂死亡而发挥作用, 菌丝的形成也被抑制[10], 属于“杀菌性”抗真菌药, 对念珠菌、曲霉有效, 肾毒性低, 适合重症或耐药感染。代表药物以卡泊芬净和米卡芬净为例。

卡泊芬净: 卡泊芬净是首个获 FDA 批准的棘白菌素类药物, 2008 年被批准用于儿童念珠菌感染, 此前已获批用于侵袭性曲霉病、念珠菌感染及其他抗真菌治疗不耐受患者[10]。尤其适用于对唑类耐药或不耐受的患者。它是由真菌发酵产生棘白菌素 B 经半合成修饰所得, 见图 2。结构包括环状六肽核心骨架, 疏水脂肪酰基侧链, 及极性磷酸酯修饰基团。其环状脂肪酰基结构可靶向“真菌细胞壁”, 对哺乳动物的毒性较低[11]。它的抗真菌谱广, 可覆盖耐药菌株, 且耐药率低, 规避了传统抗真菌药物的肾毒性问题, 副作用轻微, 已成为重症、及耐药真菌感染治疗的“基石药物”。目前国内临床主要使用注射剂, 虽耐受性良好, 但存在口服不吸收、给药不便、价格昂贵及对隐球菌与毛霉无效等局限。未来研发应聚焦于改良型新药, 探索长效缓释制剂以及新型给药模式, 以提升用药的便利性和依从性。

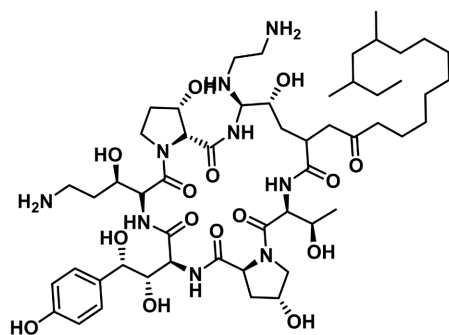
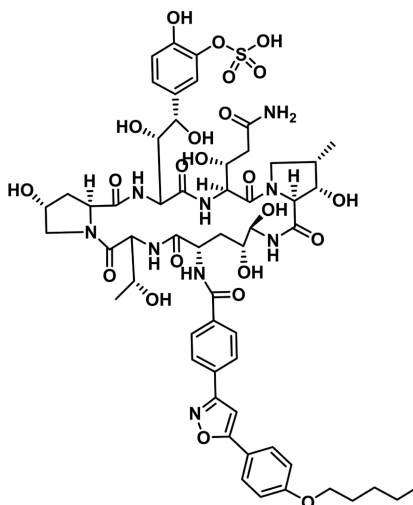


Figure 2. The structure of Caspofungin

图 2. 卡泊芬净结构

米卡芬净: 米卡芬净作为棘白菌素类抗真菌药, 通过天然产物结构优化, 在抗真菌活性、药代动力学及安全性上更具独特优势。核心结构见图 3, 保留了棘白菌素类共有的环状肽骨架与疏水侧链, 并对部分氨基酸残基进行了甲基化修饰, 未引入卡泊芬净的醋酸酯前体基团, 这一结构特征增强了药物的化学

稳定性, 延长了半衰期, 并改善了溶解性, 使其可直接制备成注射剂, 简化了生产工艺。目前, 它的临床常用剂型主要是注射用冻干粉, 常用其钠盐, 需静脉滴注, 对于需要长期用药或频繁给药的患者而言, 此给药方式存在不便, 因此有待进一步探索新的剂型以优化临床使用。

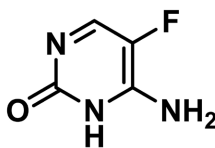


**Figure 3.** The structural formula of Micafungin  
**图 3.** 米卡芬净结构式

两者相比, 米卡芬净在结构上额外的羟基增强了与酶的结合亲和力, 使其对卡泊芬净敏感性较低的菌株仍然保持强效, 对曲霉的抑制活性更强。这两种药物的核心作用机制是非竞争性抑制真菌细胞壁关键组分 1,3- $\beta$ -D-葡聚糖的合成酶复合体, 耐药性的产生主要源于这个靶点的突变, 临床上最重要的耐药类型通常与靶酶基因(FKS 基因)的热点区域发生突变直接相关, 且米卡芬净和卡泊芬净的耐药突变位点高度重叠, 因此通常存在交叉耐药[12]。

### 2.3. 氟胞嘧啶类抗真菌药物

氟胞嘧啶的结构与人体内源性嘧啶相似, 见图 4, 其 5 号位引入的氟原子赋予其抗真菌活性, 该药物进入真菌细胞后转化为氟尿嘧啶, 干扰 DNA 合成, 属于“杀菌性”抗真菌药。氟胞嘧啶对念珠菌属、隐球菌属和球拟酵母菌等具有较强抗菌活性, 对着色真菌、少数曲霉属也有一定作用, 但对其他真菌活性有限。单独使用易产生耐药性, 临床中常与两性霉素 B 或唑类联合使用(如隐球菌脑膜炎)。其上市初期剂型主要是片剂和注射液, 分别适用于轻症口服给药患者及重症需静脉给药患者。在新剂型探索上, Salem HF [13]等人采用薄膜水合技术制备了金纳米颗粒封端的氟胞嘧啶脂质体, 改善了传统眼部制剂“眼内穿透差, 生物利用度低”的缺陷, 为真菌性眼内炎提供了无需静脉或玻璃体内注射的局部治疗方案。此外, Fang [14]等于 2017 年报道了将 5-氟胞嘧啶与氟康唑杂合所得的三氮唑-胞嘧啶类化合物, 体外活性展示了此类杂合药物在抗真菌领域的潜力。



**Figure 4.** The structural formula of Fluorocytosine  
**图 4.** 氟胞嘧啶的结构式

## 2.4. 唑类抗真菌药物

唑类抗真菌药物是目前临床应用最广泛的类别之一, 具备抗真菌谱广, 剂型多样及口服生物利用度高等特点, 可覆盖从浅表(如皮肤癣菌病、阴道念珠菌病)至深部(如念珠菌血症、曲霉病)的真菌感染, 按化学结构可分为咪唑类与三唑类。其核心结构是由“芳香环-链接链-唑环”三部分组成, 其中“唑环”为关键药效基团。三唑类相较于咪唑类因唑环含氮原子数增加, 与靶酶结合更稳定, 对哺乳动物酶选择性更高, 毒性降低, 脂溶性及抗真菌谱亦得到改善。唑类药物通过抑制真菌细胞膜合成关键酶 14 $\alpha$ -去甲基化酶, 减少麦角固醇生成, 破坏膜结构完整性, 属于抑菌性抗真菌药(高浓度下可杀菌)。咪唑类代表药物如克霉唑、咪康唑等, 主要用于局部浅表感染; 三唑类代表药物如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑及泊沙康唑等, 则广泛用于系统性深部真菌感染。然而, 唑类药物对宿主细胞色素 P450 (CYP450) 酶系具有抑制作用, 而该酶系参与多种药物代谢, 因此易引发药物相互作用, 限制了其临床应用范围[15]。

克霉唑: 克霉唑是咪唑类抗真菌药物的代表, 其结构符合该类药物的基本特征, 呈“左咪唑-中甲基-右二氯苯”的线性排列, 见图 5。分子小巧、脂溶性强, 易于局部渗透并在感染部位形成高浓度, 同时可减少全身吸收所致毒性。该药自 1972 年在德国首次上市阴道片剂, 并于 1976 年转为非处方药。在中国, 克霉唑阴道片和栓剂分别于 1979 年与 1996 年获批上市。尽管早期曾开发口服片剂用于免疫抑制患者的口腔与食管念珠菌感染预防, 但因口服吸收差、疗效有限且不良反应较多, 目前已基本限于局部使用。在局部外用剂型方面, 针对足癣、体癣等浅表真菌感染, 已有溶液、涂膜、乳膏、软膏及喷雾等多种剂型。其中, 涂膜剂能在皮肤表面形成保护膜以延长药物作用时间; 乳膏与软膏兼具附着性与滋润作用; 喷雾剂则利于药物均匀分布。此外, 阴道用剂型还包括泡腾片、阴道片及栓剂等, 以适应不同临床使用需求。

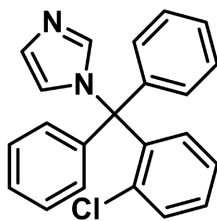


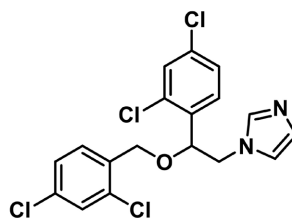
Figure 5. The structural formula of Clotrimazole

图 5. 克霉唑结构式

咪康唑: 咪康唑是咪唑类抗真菌药物的重要成员, 与克霉唑同为局部抗真菌治疗的核心药物, 临床广泛用于皮肤癣菌病、阴道及口腔念珠菌病等浅表真菌感染。其化学结构见图 6, 在克霉唑基础上进行优化, 将“单芳香环”扩展为“双芳香环”, 并调整连接链, 形成“对称双芳香环-中心咪唑环”的刚性结构, 从而增强了抗真菌活性、局部耐受性、脂溶性、靶点亲和力及稳定性。临床上咪康唑给药途径主要包括外用和静脉注射, 但快速输注时可能引发恶心、发热等不良反应[16]。国内初期上市剂型为皮肤乳膏和阴道栓剂, 后续围绕提升局部适用性与覆盖不同感染部位的需求, 剂型不断丰富, 现已发展为皮肤用、阴道用、口腔用及特殊部位用四大类别。具体包括: 乳膏剂(适用于手足癣、花斑癣, 稳定性高、刺激性低)、喷雾剂(适用于大面积或毛发区域感染, 使用便捷、覆盖均匀)、凝胶剂(黏膜相容性好)、散剂(适用于皮肤褶皱处念珠菌感染, 可吸收汗液、降低复发率), 以及阴道栓剂、泡腾片、乳膏, 口腔用凝胶和甲癣专用制剂。当前剂型的创新趋势侧重于复方制剂与便携包装的开发。

两者相比, 克霉唑更安全、温和、经济, 适用于轻中度皮肤黏膜感染; 咪康唑则效力更强、起效更快、抗菌谱更广(对部分细菌也有效), 且渗透性好, 更适合顽固感染或甲部病变。两者可能因靶酶(ERG11)突变、药物外排泵激活或生物被膜形成而产生耐药性。

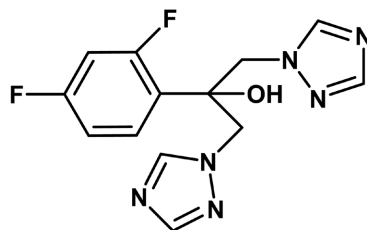




**Figure 6.** The structural formula of Miconazole

**图 6.** 咪康唑结构式

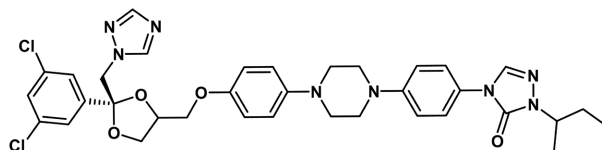
氟康唑：氟康唑作为三唑类抗真菌药的经典代表，通过结构优化实现了良好的水溶性、全身吸收与组织穿透力。其结构见图 7，基于“三唑环-连接链-芳香环”框架，关键优化包括：以三唑环替代咪唑环提升靶点选择性，并引入氟代苯环与羟基醚键连接链增强水溶性及组织分布。整体呈线性柔性结构，克服了传统唑类脂溶性强、全身吸收差的局限，使其能通过血液循环广泛分布至各组织，为深部真菌感染治疗提供了药代动力学基础。氟原子的引入进一步延长了半衰期，提高了患者依从性[17]。相比咪唑类药物，氟康唑对哺乳动物 CYP450 酶的选择性更高，全身用药(口服/静脉)的肝毒性发生率仅为 1%~3%，显著低于咪康唑等药物(>10%)，适合长期治疗[18]-[20]。目前氟康唑的市售剂型非常丰富：口服的片剂，能精准控制药量，但可能刺激胃黏膜；胶囊能减少对胃黏膜的直接刺激，但生物利用度低；颗粒药物分散均匀，但稳定性较差；静脉注射剂型能迅速将药物送达全身，但对使用环境要求较高；局部外用剂型有滴眼液，乳膏，凝胶，搽剂，和阴道用剂型等，药物浓度高，针对性强。



**Figure 7.** The structural formula of Fluconazole

**图 7.** 氟康唑结构式

伊曲康唑：伊曲康唑作为三唑类抗真菌药，具有广谱抗真菌活性与强组织穿透力，是治疗浅表及深部真菌感染(如曲霉病、孢子丝菌病)的重要药物。见图 8，其结构在氟康唑基础上引入二氧戊环与双三唑环，其中双三唑环与真菌 14 $\alpha$ -去甲基化酶(CYP51)的结合亲和力较单三唑环提升约 5~10 倍，尤其对曲霉、隐球菌等非念珠菌的 CYP51 选择性更高，使其抗菌谱覆盖霉菌，弥补了氟康唑对曲霉无效的局限。因此，尽管伊曲康唑在多数情况下仍无法完全替代氟康唑[21]-[23]，但在组织胞浆菌病、芽生菌病及侵袭性曲霉病的治疗中更具优势[24] [25]。



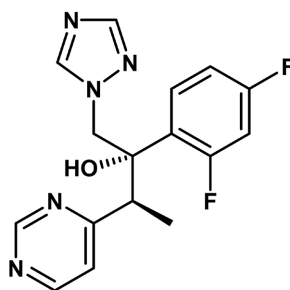
**Figure 8.** The structural formula of Itraconazole

**图 8.** 伊曲康唑结构式

此外，其刚性二氧戊环结构增强了脂溶性，使药物能有效穿透皮肤角质层、甲板及肺部组织，实现

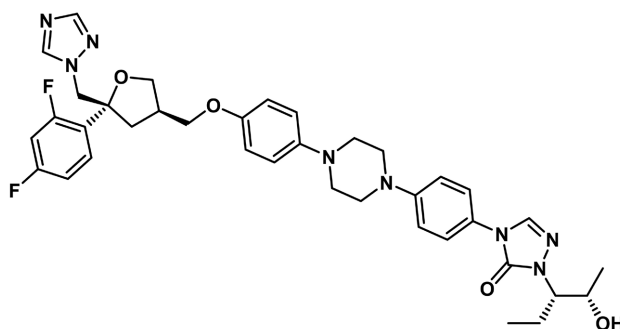
局部高浓度与长半衰期, 适于短疗程、长疗效的治疗策略。伊曲康唑最初以胶囊剂型上市, 后为改善其低溶解度导致的生物利用度问题, 相继开发出口服液与静脉注射剂型。然而, 注射剂需使用环糊精作为辅料, 肾损伤患者需慎用, 目前临床仍以口服剂型为主。

**伏立康唑:** 鉴于氟康唑对曲霉属等霉菌无效且可能加剧念珠菌耐药, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2002 年批准了辉瑞公司研发的伏立康唑[26]。该药物凭借其广谱抗霉菌活性与强效杀菌作用, 已成为侵袭性曲霉病、氟康唑耐药念珠菌感染等严重深部真菌感染的一线治疗药物。伏立康唑在氟康唑结构基础上引入了“氟代嘧啶环 + 羟基连接链”, 见图 9。羟基的强极性使其水溶性显著优于伊曲康唑, 可直接制备为静脉注射剂, 无需依赖环糊精等增溶剂; 柔性连接链则增强了对不同真菌酶结构的适应性, 拓宽了抗真菌谱。5-氟嘧啶环的引入形成双氟代芳香环, 强化了与曲霉 CYP51 的特异性结合, 使其对白色念珠菌的抗菌活性提高 30 倍以上, 对光滑念珠菌活性提升 20 倍, 并对所有曲霉属菌种均表现出完全活性[27]。上市初期主要有注射剂, 口服常释剂型, 口服液体剂, 为了满足儿童等特殊群体的用药需求, 还开发了伏立康唑干混悬剂, 解决了儿童吞咽困难和药物剂量难以精准控制的问题, 提高了儿童用药的顺应性。



**Figure 9.** The structural formula of Voriconazole  
**图 9.** 伏立康唑结构式

**泊沙康唑:** 泊沙康唑作为三唑类抗真菌药物中抗菌谱最广的代表, 不仅覆盖其他广谱抗真菌药的所有真菌种类, 还对双孔菌纲、小孢子菌属等具有额外活性, 并能有效治疗中枢神经系统真菌感染及隐球菌性脑膜炎[28]。其结构在伏立康唑基础上引入“苯并二氧六环 + 长链烷基”, 见图 10。苯并二氧六环构成的刚性结构可适配接合菌 CYP51 活性口袋的特殊空间, 使泊沙康唑成为首个对毛霉等接合菌有效的三唑类药物; 长链烷基则显著增强脂溶性, 促进药物穿透皮肤、肺组织及生物膜, 并在组织中形成“储存库”, 适于长期预防与治疗。此外, 其长半衰期及低药物相互作用风险, 使其尤其适用于老年、多药联用的免疫抑制患者。泊沙康唑最初上市剂型为口服混悬液, 但因血药浓度达标率较低, 后续推出了注射液与肠溶片。这两种剂型能提供更高且更稳定的药物暴露, 从而在预防与治疗中实现更优疗效。



**Figure 10.** The structural formula of Posaconazole  
**图 10.** 泊沙康唑结构式

在这几种三唑类药物中, 氟康唑谱窄但安全、口服好、能入脑, 是念珠菌和隐球菌感染的基础用药。伊曲康唑谱更广, 覆盖曲霉, 是甲癣和皮下真菌病的重要选择。伏立康唑抗曲霉活性最强, 能入脑, 是侵袭性曲霉病的一线治疗, 但副作用和药物相互作用多。泊沙康唑谱最广, 是目前唯一对毛霉有效的唑类, 多用于高危患者的预防和挽救治疗。它们的耐药机制相似, 主要包括: 靶酶(ERG11)基因突变或过表达导致药物结合力下降; 药物外排泵(如 CDR1, MDR1)激活降低细胞内药物浓度; 以及生物被膜形成阻碍药物渗透。长期或预防性使用某种唑类药物是诱导耐药(尤其是交叉耐药)的主要风险。

## 2.5. 丙烯胺类抗真菌药物

丙烯胺类抗真菌药物具有高效、广谱的抗菌活性及低耐药性特点, 是治疗浅表真菌感染(如手足癣、甲真菌病)的一线药物。其作用机制为特异性抑制真菌细胞膜合成的关键酶——角鲨烯环氧化酶, 通过阻断角鲨烯向麦角固醇转化, 并积累毒性中间产物, 实现快速杀菌。该类药物的核心结构为“丙烯胺活性侧链 + 芳香疏水载体”, 整体呈现“刚性芳香环 + 柔性侧链”的协同构型。其中丙烯胺侧链是其区别于唑类(三唑环)与棘白菌素类(环状脂肽)的特征性结构, 可与真菌角鲨烯环氧化酶活性中心发生不可逆共价结合(唑类为可逆配位结合), 从而赋予其更强的杀菌活性与更低的耐药风险。代表药物包括特比萘芬与布替萘芬。

**特比萘芬:** 特比萘芬是丙烯胺类抗真菌药的临床首选品种, 具有强效杀菌、组织滞留时间长及耐药率低等核心优势, 成为浅表真菌感染的一线治疗药物。其结构遵循丙烯胺类“萘环-苯环-丙烯胺”的线性刚性框架, 见图 11。平衡了脂溶性、组织穿透力与酶亲和力。多环芳香环的强疏水性使其能快速穿透皮肤角质层与甲板, 在感染部位形成高浓度蓄积, 从而缩短疗程。苯环上的叔丁基修饰通过空间位阻效应, 可减少肝脏 CYP450 酶对芳香环的氧化代谢, 延长半衰期, 并降低与人体酶的非特异性结合, 减少全身毒性。特比萘芬最初上市剂型包括片剂与散剂等。片剂口服方便, 肾毒性低; 散剂适用于皮肤表面真菌感染。然而, 盐酸特比萘芬因其结构特性易受光、热、湿度影响, 制约了相关剂型的稳定性与疗效。为更好地满足临床需求, 后续开发了乳膏、喷雾剂及阴道泡腾片等剂型。其中, 乳膏制备工艺简单; 喷雾剂覆盖面积大, 并可吸收组织渗出液; 阴道泡腾片则具有崩解快、起效迅速、使用安全高效等特点。

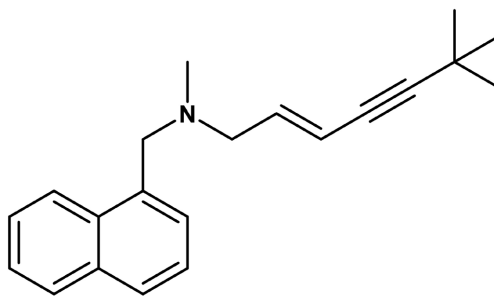


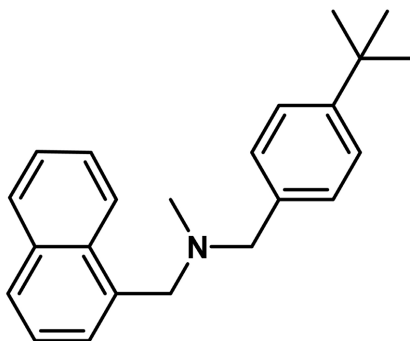
Figure 11. The structural formula of Terbinafine

图 11. 特比萘芬结构式

**布替萘芬:** 布替萘芬作为丙烯胺类抗真菌药的重要成员, 具有强效杀菌与持久的皮肤滞留性, 对甲真菌病疗效显著。其结构在特比萘芬基础上, 通过短链将丁烯胺侧链连接至苯并噻吩环, 形成“苯并噻吩环-丁烯胺”的刚性分子构型, 见图 12。该结构显著增强了脂溶性与组织穿透力, 使药物能快速穿透角质层, 在表皮与真皮层形成高浓度蓄积, 适于甲真菌病、慢性手足癣等需长期治疗的感染。苯并噻吩环的芳香杂环结构可与多种皮肤癣菌及酵母菌的角鲨烯环氧化酶活性口袋产生疏水相互作用, 从而拓宽抗真菌谱, 尤其对部分特比萘芬敏感性较低的念珠菌菌株仍具活性。上述特性使布替萘芬仅需局部给药



即可满足浅表感染治疗需求, 避免了口服给药所致的肝、肾代谢负担及相应毒性风险, 适用于儿童、老年人及肝肾功能不全患者, 安全性优于口服抗真菌药物。布替萘芬的首个上市剂型为乳膏剂, 适用于小面积皮肤感染(如手足癣、体股癣), 但其存在油腻感、易沾染衣物及对毛发、多汗部位适用性差等局限。第二代剂型(喷雾剂、甲涂剂)拓展了临床适用范围: 喷雾剂适用于大面积及毛发区域感染, 甲涂剂成为甲真菌病局部治疗的首选。第三代剂型进一步优化给药形式以提升患者依从性, 例如凝胶剂质地清爽、吸收快、无残留, 更易被患者接受; 此外, 复方制剂的开发也为混合感染的治疗提供了更优选择, 巩固了布替萘芬在浅表真菌感染治疗中的地位。



**Figure 12.** The structural formula of Butenafine  
**图 12.** 布替萘芬结构式

两者相比, 特比萘芬是口服及外用治疗皮肤癣菌病的金标准, 口服疗效显著但需注意肝功能监测。布替萘芬主要为外用制剂, 其抗炎作用更强、透皮滞留性更佳, 两者耐药均较少见, 机制主要包括: 靶酶(角鲨烯环氧化酶)基因突变导致药物亲和力下降; 以及真菌细胞膜外排泵功能增强, 降低药物积累[29]。临床耐药风险低, 但长期不当使用可能筛选出耐药菌株。需要注意的是, 此类药物在使用时一定要根据各类药物的代谢特点和作用机制注意与其他药物联用时的风险, 临床联用需优先选择低风险类别(如浅表感染选丙烯胺类局部制剂、深部感染选棘白菌素类), 联用前明确药物代谢途径, 必要时监测血药浓度、肝肾功能等指标, 以保障用药安全有效。

### 3. 新型抗真菌感染药物

除了上述总结这些已经在临床应用上较为成熟的药物外, 还有一些近年来备受关注的新型抗真菌感染药物: 瑞扎芬净, Olorofim, Fosmanogepix, Ibrexafungerp, 以及 2025 年刚发表的一种具有全新机制的抗真菌候选药物 Mandimycin。

#### 3.1. 瑞扎芬净

瑞扎芬净是一种结构创新的棘白菌素类抗真菌药, 见图 13。可通过特异性抑制  $\beta$ -1,3-D-葡聚糖合成酶破坏真菌细胞壁, 导致渗透压失衡与真菌死亡。其适用于念珠菌血症、侵袭性念珠菌病及血液/骨髓移植患者的侵袭性真菌感染预防。该药于 2023 年 3 月获美国 FDA 批准, 同年 12 月获欧洲 EMA 批准, 2025 年 2 月其注射用醋酸瑞扎芬净的上市申请已获中国 CDE 受理。国际多中心 III 期临床试验显示, 瑞扎芬净疗效与安全性良好。Thompson GR 3<sup>rd</sup> [30] 等人在 ReSTORE 试验中发现, 瑞扎芬净与卡泊芬净的 30 天全因死亡率相当, 而瑞扎芬净组在治疗 5 天时的真菌清除率(71.1%)高于卡泊芬净组(50.0%), 两组安全性相似。Alex Soriano [31] 等人在预设亚组分析中进一步证实, 瑞扎芬净每周一次给药与卡泊芬净每日一次给药疗效相当, 且在早期真菌清除方面更具优势。每周一次的给药方案也显著提升了患者用药依从性。

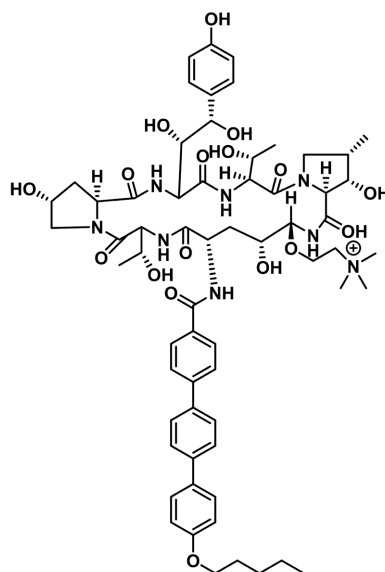


Figure 13. The structural formula of Rezafungin

图 13. 瑞扎芬净结构式

### 3.2. Olorofim (F901318)

Olorofim 是首个在 20 年内采用全新机制的抗真菌药物, 并获得 FDA 突破性疗法认定。其通过特异性抑制真菌二氢乳清酸脱氢酶(DHODH), 阻断嘧啶生物合成, 导致真菌细胞死亡。见图 14。该药物对来源 DHODH 无活性, 因而毒性较低、安全性良好。虽然 Olorofim 可口服给药, 但存在水溶性差和蛋白结合率高的特点。Maertens JA [32] 等的临床研究评估了口服 Olorofim 在缺乏标准治疗选择的侵袭性真菌病成人患者中的疗效、安全性及药代动力学, 结果显示其疗效达标且安全性可控。Georgacopoulos O [33] 等人通过体外药敏试验对比了 Olorofim 与 8 种传统抗真菌药的活性, 证实其对曲霉属(包括唑类耐药株)、荚膜组织胞浆菌及镰刀菌属等丝状真菌具有广谱强效活性( $MIC < 0.1 \mu g/mL$ ), 优于两性霉素 B、伏立康唑和泊沙康唑, 但对念珠菌、隐球菌及毛霉无效。

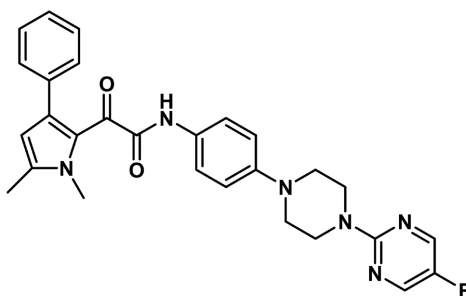


Figure 14. The structural formula of Olorofim

图 14. Olorofim 结构式

### 3.3. Fosmanogepix (FMGX)

Fosmanogepix 是一种水溶性磷酸盐前药, 其活性形式为 Manogepix (APX001A), 可通过静脉或口服给药, 并在体内经碱性磷酸酶代谢活化。见图 15。其作用靶点为真菌保守型合成酶 Gwt1, 通过抑制该酶阻止甘露糖蛋白与真菌细胞壁的连接, 从而破坏细胞壁完整性并导致真菌死亡。由于对人类同源基因 PIGW

无抑制作用, 该药在抑制真菌生长的同时对宿主细胞毒性较低。Fosmanogepix 对念珠菌属(包括唑类及棘白菌素耐药株, 如耳念珠菌)具有广谱活性, 同时对曲霉、隐球菌、镰刀菌及孢子菌等亦有效, 但对克柔念珠菌和平常假丝酵母缺乏活性。Gebremariam T [34]等人在免疫抑制小鼠侵袭性肺曲霉病模型中证实, Fosmanogepix 疗效与泊沙康唑相当, 且半乳甘露聚糖(GM)水平可作为其疗效生物标志物。该团队进一步研究[35]显示, 该药对不同敏感性根霉属引起的肺毛霉病均有效, 生存率及真菌清除效果与艾沙康唑相当, 具备作为毛霉病治疗新选择的潜力。Pappas PG [36]等人在非中性粒细胞缺乏的成人念珠菌血症患者中评估了其临床疗效与安全性。Vazquez JA 等[37]通过多中心、开放标签的II期临床试验证实, Fosmanogepix 治疗耳念珠菌血症安全有效, 治疗结束成功率与第 30 天生存率均达 89%, 为多重耐药耳念珠菌感染提供了关键治疗选择。目前, Fosmanogepix 已获美国 FDA 快速通道及孤儿药资格, 并被授予多个适应症的合格传染病产品(QIDP)资格。该药正处于全球III期临床研究阶段, 用于治疗念珠菌血症或侵袭性念珠菌病, 其注射液与片剂也已在中国获批临床, 拟用于侵袭性念珠菌病(包括念珠菌血症)的治疗。

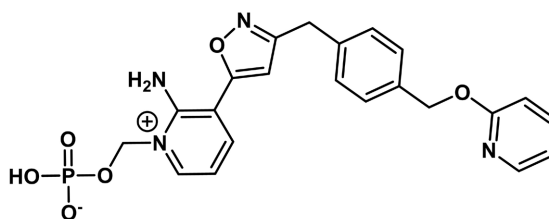


Figure 15. The structural formula of Fosmanogepix  
图 15. Fosmanogepix 结构式

### 3.4. Ibrexafungerp (Brexafemme)

Ibrexafungerp 是一种口服活性的  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成酶抑制剂, 结构见图 16, 其通过抑制真菌细胞壁中  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成破坏细胞壁完整性, 发挥广谱抗真菌作用。其对念珠菌、曲霉、肺孢子菌、二态真菌及毛霉目等均具活性, 包括多重耐药及泛耐药菌株(如耳念珠菌)。2021 年 6 月, 该药在美国获批上市, 成为首个获 FDA 批准用于治疗酵母菌感染的非唑类口服抗真菌药物。多项临床试验评估了 Ibrexafungerp 的安全性和有效性。Spec A [38]等人在II期研究中确定了 Ibrexafungerp 在侵袭性念珠菌病治疗中的最佳剂量, 其疗效与标准治疗相当, 耐受性与氟康唑/米卡芬净相似, 主要不良反应为轻中度胃肠道反应, 无严重药物相关不良事件, 可作为棘白菌素初始治疗后替代静脉给药的选择。Schwebke JR [39]等人在治疗外阴阴道念珠菌病的III期研究中发现, 单日口服 300 mg Ibrexafungerp 的临床治愈率、真菌清除率及总体成功率均显著高于安慰剂, 且对白色念珠菌感染疗效突出。2023 年, 翰森制药的枸橼酸艾瑞芬净片(Ibrexafungerp)上市许可申请已获中国国家药监局(NMPA)受理, 拟用于成年及初潮后女性的外阴阴道念珠菌病治疗。

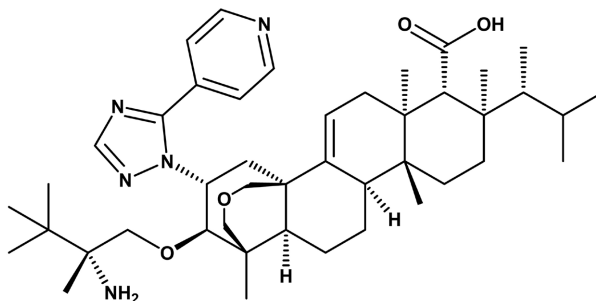


Figure 16. The structural formula of Ibrexafungerp  
图 16. Ibrexafungerp 结构式

### 3.5. Mandimycin

Deng, Q [40]等人基于基因组挖掘的药物发现实验, 并通过基因敲除验证, 化合物分离纯化与结构鉴定实验, 获取了 Mandimycin。Mandimycin 是一种多烯大环内酯类的药物, 结构上属于“新型多烯衍生物”, 见图 17。靶点与作用机制完全不同于唑类(抑制 CYP51)、棘白菌素类(抑制  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成酶)、传统多烯类(结合麦角固醇), Mandimycin 采用全新靶向策略: Mandimycin 的多烯大环内酯结构可与真菌细胞膜特有的参与膜流动性调节与信号传导的磷脂酰肌醇-4-磷酸 PI4P 形成“1:1 特异性复合物”, 破坏 PI4P 在细胞膜上的正常分布, 导致真菌细胞膜磷脂双分子层无序化, 进而引发膜屏障功能崩溃( $K^+$ 、 $Na^+$  大量泄漏); 同时, PI4P 信号传导中断会抑制真菌细胞壁合成相关酶(如  $\beta$ -1,3-葡聚糖合成酶), 形成“膜-壁双重破坏”, 最终导致真菌细胞死亡; 在体外实验中, 对唑类、棘白菌素类、两性霉素 B 耐药的耳念珠菌、曲霉菌株, Mandimycin 仍能保持强效活性。杀菌速度快, 能显著降低肾毒性, 无明显溶血性, 水溶性也有大幅提升, 解决了传统多烯类的核心痛点。

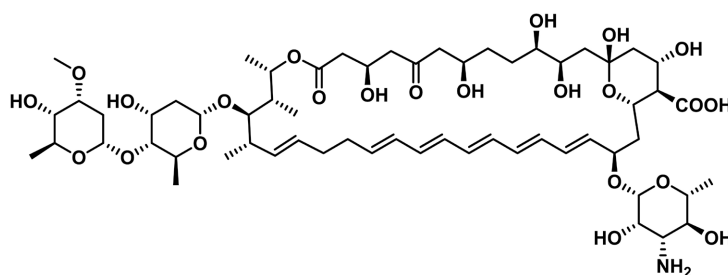


Figure 17. The structural formula of Mandimycin

图 17. Mandimycin 结构式

## 4. 总结展望

目前, 抗真菌透皮剂型因其全身毒性低、局部药物浓度高、使用便捷等核心优势, 占据重要市场份额, 已形成以丙烯胺类主导、三唑类补充的市场格局。丙烯胺类透皮剂脂溶性强、皮肤滞留久、杀菌快, 主导浅表真菌感染治疗; 三唑类透皮剂安全性高、刺激性低, 适用于特殊人群。其他透皮剂型多用于特殊感染, 应用有限。然而, 该剂型仍面临多重瓶颈: 皮肤/甲板屏障导致药物渗透不足; 部分剂型刺激性强、患者耐受性差; 疗程长、依从性下降; 现有产品抗菌谱窄, 丙烯胺类对念珠菌活性弱, 唑类对毛霉无效, 难以覆盖混合感染; 部分剂型稳定性差, 易受光照、储存条件影响。因此, 透皮剂型亟待进一步优化, 可通过新型促渗技术(物理促渗如离子导入、微针, 化学促渗如低刺激促渗剂)、新型载体系统提高药物渗透与靶向性; 开发长效缓释剂型以缩短疗程; 研发复方制剂以应对混合感染; 并引入新型抗真菌药物, 推动透皮剂型发展。

Kai Kupferschmidt 在文章中提到耐药性强的多产毛霉感染几乎对所有现有药物无效, 致死率高。同时, 全球耳念珠菌耐药性持续上升, 部分分离株已对多种药物耐药。当前应对多依赖多药联用, 但副作用大且效果有限[3]。尽管已有一些新型药物, 如靶向真菌细胞膜磷脂的 Mandimycin, 显示出广谱强效、耐药率低、水溶性好等优势, 但仍需加快新药研发进程。应避免市场导向仅关注慢性维持治疗, 而需着力开发能根治感染、更具临床潜力的创新疗法。

本文综述了当前抗真菌药物的结构、作用机制与剂型, 为新药研发与剂型改进提供了依据, 并介绍了处于不同研发阶段的新型药物, 以应对日趋严峻的真菌耐药问题。在新药探索中, 应更聚焦于解决临床实际需求, 而非仅仅关注市场利益。

## 参考文献

- [1] Perfect, J.R. (2017) The Antifungal Pipeline: A Reality Check. *Nature Reviews Drug Discovery*, **16**, 603-616. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.46>
- [2] Denning, D.W. (2024) Global Incidence and Mortality of Severe Fungal Disease. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, e428-e438. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00692-8)
- [3] Kupferschmidt, K. (2019) New Drugs Target Growing Threat of Fatal Fungi. *Science*, **366**, 407. <https://doi.org/10.1126/science.366.6464.407>
- [4] Anderson, T.M., Clay, M.C., Cioffi, A.G., Diaz, K.A., Hisao, G.S., Tuttle, M.D., et al. (2014) Amphotericin Forms an Extramembranous and Fungicidal Sterol Sponge. *Nature Chemical Biology*, **10**, 400-406. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1496>
- [5] Belenky, P., Camacho, D. and Collins, J.J. (2013) Fungicidal Drugs Induce a Common Oxidative-Damage Cellular Death Pathway. *Cell Reports*, **3**, 350-358. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.12.021>
- [6] Hamilton-Miller, J.M. (1973) Chemistry and Biology of the Polyene Macrolide Antibiotics. *Bacteriological Reviews*, **37**, 166-196. <https://doi.org/10.1128/br.37.3.166-196.1973>
- [7] Lewandowska, A., Soutar, C.P., Greenwood, A.I., Nimerovsky, E., De Lio, A.M., Holler, J.T., et al. (2021) Fungicidal Amphotericin B Sponges Are Assemblies of Staggered Asymmetric Homodimers Encasing Large Void Volumes. *Nature Structural & Molecular Biology*, **28**, 972-981. <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00685-4>
- [8] Loo, A.S., Muhsin, S.A. and Walsh, T.J. (2013) Toxicokinetic and Mechanistic Basis for the Safety and Tolerability of Liposomal Amphotericin B. *Expert Opinion on Drug Safety*, **12**, 881-895. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827168>
- [9] Faustino, C. and Pinheiro, L. (2020) Lipid Systems for the Delivery of Amphotericin B in Antifungal Therapy. *Pharmaceutics*, **12**, Article 29. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010029>
- [10] Aguilar-Zapata, D., Petraitiene, R. and Petraitis, V. (2015) Echinocandins: The Expanding Antifungal Armamentarium. *Clinical Infectious Diseases*, **61**, S604-S611. <https://doi.org/10.1093/cid/civ814>
- [11] Denning, D.W. (2003) Echinocandin Antifungal Drugs. *The Lancet*, **362**, 1142-1151. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14472-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14472-8)
- [12] Alexander, B.D., Johnson, M.D., Pfeiffer, C.D., Jiménez-Ortigosa, C., Catania, J., Booker, R., et al. (2013) Increasing Echinocandin Resistance in *Candida Glabrata*: Clinical Failure Correlates with Presence of FKS Mutations and Elevated Minimum Inhibitory Concentrations. *Clinical Infectious Diseases*, **56**, 1724-1732. <https://doi.org/10.1093/cid/cit136>
- [13] Salem, H., Ahmed, S.M. and Omar, M.M. (2016) Liposomal Flucytosine Capped with Gold Nanoparticle Formulations for Improved Ocular delivery. *Drug Design, Development and Therapy*, **10**, 277-295. <https://doi.org/10.2147/dddt.s91730>
- [14] Fang, X., Li, D., Tangadanchu, V.K.R., Gopala, L., Gao, W. and Zhou, C. (2017) Novel Potentially Antifungal Hybrids of 5-Flucytosine and Fluconazole: Design, Synthesis and Bioactive Evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **27**, 4964-4969. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.020>
- [15] Allen, D., Wilson, D., Drew, R. and Perfect, J. (2015) Azole Antifungals: 35 Years of Invasive Fungal Infection Management. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **13**, 787-798. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1032939>
- [16] Fainstein, V. and Bodey, G.P. (1980) Cardiorespiratory Toxicity Due to Miconazole. *Annals of Internal Medicine*, **93**, 432-433. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-3-432>
- [17] Khanna, D. and Bharti, S. (2014) Luliconazole for the Treatment of Fungal Infections: An Evidence-Based Review. *Core Evidence*, **9**, 113-124. <https://doi.org/10.2147/ce.s49629>
- [18] Cha, R. and Sobel, J.D. (2004) Fluconazole for the Treatment of Candidiasis: 15 Years Experience. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **2**, 357-366. <https://doi.org/10.1586/14787210.2.3.357>
- [19] Troke, P.F., Andrews, R.J., Pye, G.W. and Richardson, K. (1990) Fluconazole and Other Azoles: Translation of *in Vitro* Activity to *in Vivo* and Clinical Efficacy. *Clinical Infectious Diseases*, **12**, S276-S280. [https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement\\_3.s276](https://doi.org/10.1093/clinids/12.supplement_3.s276)
- [20] Anaissie, E.J., Darouiche, R.O., Abi-Said, D., Uzun, O., Mera, J., Gentry, L.O., et al. (1996) Management of Invasive Candidal Infections: Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Study of Fluconazole versus Amphotericin B and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*, **23**, 964-972. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.5.964>
- [21] Dolton, M.J. and McLachlan, A.J. (2014) Optimizing Azole Antifungal Therapy in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **27**, 493-500. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000103>
- [22] Pound, M.W., Townsend, M.L., Dimondi, V., Wilson, D. and Drew, R.H. (2011) Overview of Treatment Options for Invasive Fungal Infections. *Medical Mycology*, **49**, 561-580. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.560197>



- [23] Lass-Flörl, C. (2011) Triazole Antifungal Agents in Invasive Fungal Infections: A Comparative Review. *Drugs*, **71**, 2405-2419. <https://doi.org/10.2165/11596540-000000000-00000>
- [24] Chapman, S.W., Dismukes, W.E., Proia, L.A., Bradsher, R.W., Pappas, P.G., Threlkeld, M.G., *et al.* (2008) Clinical Practice Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **46**, 1801-1812. <https://doi.org/10.1086/588300>
- [25] Stevens, D.A. (1997) Analysis of Compassionate Use Itraconazole Therapy for Invasive Aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group Criteria. *Archives of Internal Medicine*, **157**, 1857-1862. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440370097010>
- [26] Johnson, L.B. and Kauffman, C.A. (2003) Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent. *Clinical Infectious Diseases*, **36**, 630-637. <https://doi.org/10.1086/367933>
- [27] Sabatelli, F., Patel, R., Mann, P.A., Mendrick, C.A., Norris, C.C., Hare, R., *et al.* (2006) *In Vitro* Activities of Posaconazole, Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, and Amphotericin B against a Large Collection of Clinically Important Molds and Yeasts. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **50**, 2009-2015. <https://doi.org/10.1128/aac.00163-06>
- [28] Raad, I.I., Graybill, J.R., Bustamante, A.B., Cornely, O.A., Gaona-Flores, V., Afif, C., *et al.* (2006) Safety of Long-Term Oral Posaconazole Use in the Treatment of Refractory Invasive Fungal Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **42**, 1726-1734. <https://doi.org/10.1086/504328>
- [29] Leber, R., Fuchsichler, S., Klobučniková, V., Schweighofer, N., Pitters, E., Wohlfarter, K., *et al.* (2003) Molecular Mechanism of Terbinafine Resistance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 3890-3900. <https://doi.org/10.1128/aac.47.12.3890-3900.2003>
- [30] Thompson III, G.R., Soriano, A., Cornely, O.A., *et al.* (2023) Rezafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidaemia and Invasive Candidiasis (ReSTORE): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet*, **401**, 49-59.
- [31] Soriano, A., Honore, P.M., Cornely, O.A., Chayakulkeeree, M., Bassetti, M., Haihui, H., *et al.* (2024) Treatment Outcomes among Patients with a Positive candida culture Close to Randomization Receiving Rezafungin or Caspofungin in the Restore Study. *Clinical Infectious Diseases*, **79**, 672-681. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae363>
- [32] Maertens, J.A., Thompson III, G.R., Spec, A., *et al.* (2025) Olorofim for the Treatment of Invasive Fungal Diseases in Patients with Few or No Therapeutic Options: A Single-Arm, Open-Label, Phase 2b Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **25**, 1177-1188.
- [33] Georgacopoulos, O., Nunnally, N., Ransom, E., Law, D., Birch, M., Lockhart, S., *et al.* (2021) *In Vitro* Activity of Novel Antifungal Olorofim against Filamentous Fungi and Comparison to Eight Other Antifungal Agents. *Journal of Fungi*, **7**, Article 378. <https://doi.org/10.3390/jof7050378>
- [34] Gebremariam, T., Alkhazraji, S., Gu, Y., Singh, S., Alqarihi, A., Shaw, K.J., *et al.* (2019) Galactomannan Is a Biomarker of Fosmanogepix (APX001) Efficacy in Treating Experimental Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **64**, e01966-19. <https://doi.org/10.1128/aac.01966-19>
- [35] Gebremariam, T., Alkhazraji, S., Alqarihi, A., Wiederhold, N.P., Shaw, K.J., Patterson, T.F., *et al.* (2020) Fosmanogepix (APX001) Is Effective in the Treatment of Pulmonary Murine Mucormycosis Due to *Rhizopus arrhizus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **64**, e00178-20. <https://doi.org/10.1128/aac.00178-20>
- [36] Pappas, P.G., Vazquez, J.A., Oren, I., Rahav, G., Aoun, M., Bulpa, P., *et al.* (2023) Clinical Safety and Efficacy of Novel Antifungal, Fosmanogepix, for the Treatment of Candidaemia: Results from a Phase 2 Trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **78**, 2471-2480. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad256>
- [37] Vazquez, J.A., Pappas, P.G., Boffard, K., Paruk, F., Bien, P.A., Tawadrous, M., *et al.* (2023) Clinical Efficacy and Safety of a Novel Antifungal, Fosmanogepix, in Patients with Candidemia Caused by *Candida auris*: Results from a Phase 2 Trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **67**, e01419-22. <https://doi.org/10.1128/aac.01419-22>
- [38] Spec, A., Pullman, J., Thompson, G.R., Powderly, W.G., Tobin, E.H., Vazquez, J., *et al.* (2019) MSG-10: A Phase 2 Study of Oral Ibrexafungin (SCY-078) Following Initial Echinocandin Therapy in Non-Neutropenic Patients with Invasive Candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **74**, 3056-3062. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz277>
- [39] Schwebke, J.R., Sobel, R., Gersten, J.K., Sussman, S.A., Lederman, S.N., Jacobs, M.A., *et al.* (2021) Ibrexafungin versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303). *Clinical Infectious Diseases*, **74**, 1979-1985. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab750>
- [40] Deng, Q., Li, Y., He, W., Chen, T., Liu, N., Ma, L., *et al.* (2025) A Polyene Macrolide Targeting Phospholipids in the Fungal Cell Membrane. *Nature*, **640**, 743-751. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08678-9>