

5. 类风湿性关节炎 144例重症类风湿性关节炎患者随机分为二组, 治疗组72例, 初剂量为每天CsA2.5mg/kg, 分二次口服, 以后逐渐增加剂量至每天3.79mg/kg, 疗程为6个月, 结果3个月开始显效, 6个月后平均有效率达95%, 临床症状及体征均明显好转^[10]。

6. 治疗糖尿病 Feutren 等对122例1型糖尿病患者随机分组, 治疗组每天CsA剂量为7.5mg/kg, 治疗9个月后完全缓解24.1%, 部分缓解12.9%, 而安慰剂组仅分别为5.8%和8%, 差异显著^[11]。

此外, CsA还可用于治疗重症肌无力、急性重症皮炎、硬皮病、寄生虫感染、克隆病、肺结节病、艾滋病及伴有突眼的甲状腺机能亢进症等, 随着研究的深入, 临床应

用范围还在不断扩大。

参 考 文 献

- [1] Ferguson RM, et al. Lancet, 1982, 2: 882
- [2] 顾超宁等, 新药与临床 1992, 5: 291
- [3] Tejani A, et al. Intern J Pediat Nephrol, 1987, 8(1): 1
- [4] 黎磊石. 中华内科杂志, 1988, 1: 64
- [5] 吕也藩. 国外医学输血及血液学分册 1989, 3: 133
- [6] 谢晓恬等. 中华血液学杂志 1991, 6: 288
- [7] Brynskov J, et al. Lancet, 1989, I(8540): 721
- [8] Brynskov J, et al. N Engl. J Med., 1989, 321: 845
- [9] 高斌. 中国实验临床免疫学杂志, 1990, 2: 44
- [10] 王建国摘. 新医学, 1991, 12: 633
- [11] Feutren G, et al. Lancet, 1988, II (8419): 119

白 三 烯 受 体

第二军医大学药学院药理教研室(上海 200433) 曾国钱 孙萑新 芮耀斌

白三烯(LT)是花生四烯酸(AA)的5-脂氧酶代谢产物。近年来, LT广泛的生物学活性^[1]引起人们浓厚的研究兴趣, 并取得了一定的进展。但LT在体内确切的作用机制迄今尚未完全阐明。日益积累的证据表明它们的作用很可能是通过特异的受体而实现的。这些证据包括: 1. 在极低的浓度(通常为纳摩尔浓度)时便可诱发反应^[2]; 2. 在许多组织量效关系很明显^[2]; 3. 有显著的组织特异性^[3]; 4. 有显著的立体结构特异性^[3]; 5. 作用能被化合物FPL55712特异性地阻断^[4]。近年来, 由于LT化学合成的成功及放射配基结合法的应用使白三烯受体的研究获得了前所未有的进展, 本文仅就LTC₄, D₄和E₄受体的研究情况作一简单综述。

一、LT受体的亚细胞定位、类型及分布

迄今为止的大部分实验资料表明LT, 受体位于细胞质膜上; 也有实验表明细胞内有LT受体存在, 但仅限于胞浆内的细胞器如溶酶体、线粒体膜上^[5]。白三烯具有不同类型的受体。Krell等^[2]发现FPL55712能拮抗LTD₄引起的豚鼠肺实质条的反应, 但不能阻断LTC₄在同一器官上引起的反应, 说明LTC₄与LTD₄的受体是不一样的。Mong等^[6]证明豚鼠肺膜上有特异的LTE₄受体。LTE₄还很容易与LTD₄受体结合^[4, 7]。放射配基结合实验与药理学观察完全一致^[8, 9], 总而言之, 实验表明每一种LT都有自己特异的受体。LT受体的分布也是十分广泛的, 中枢或外周均有LT受体的存在^[10]。脑组织

能产生LT已早有报道^[11],但对其生理意义不清楚。随后, Schalling^[12] Goffinet^[13]发现中枢神经系统中存在LTC₄受体。Lindgern等^[11]提出了LTC₄在中枢神经系统中可能作为递质而存在。LTC₄作为中枢神经递质基本符合条件:有产生的部位;有特异性受体;在脑中易被代谢成无活性的LTD₄^[11]等。

二、影响LT受体与配基结合的因素

1. 离子的影响

一价和二价阳离子是影响与其受体结合的重要因素之一。Saran的等^[14]的研表明:二价阳离子增加³H-LTD₄与其受体的结合,其强度顺序为Mn²⁺>Ca²⁺>Mg²⁺;而一价阳离子却抑制³H-LTD₄与其受体结合,强度顺序为Na⁺>Li⁺>K⁺>Cs⁺=Rb⁺。Rovati等^[15]发现Ca²⁺在10⁻⁴—10⁻²M范围内呈剂量依赖性地增加人肺组织中LTC₄与其受体的结合。同样的结果在豚鼠及大鼠肺组织中也观察到^[16,17]。

2. 嘌呤核苷酸的调节作用

Mong等^[18]研究了豚鼠肺膜上LTD₄受体的情况,结论是:嘌呤核苷酸减少³H-LTD₄与其受体的结合,其强度顺序为GTP_{pp}=G_{pp}(NH)_p>GTP>ATP>GDP。

LTC₄受体不受核苷酸调节,但核苷酸增加该组织上³H-LTC₄与其受体结合与解离的速率。虽然Bruns^[17]在豚鼠肺中观察到LTC₄及LTD₄受体均受核苷酸调节,但他证实³H-LTC₄是在转化成³H-LTD₄后与受体结合的。因此,LTC₄受体是否受核苷酸的调节,有待进一步证实。

3. 巯基试剂的调节

这方面的资料尚不丰富。Saran等^[14]研究了大鼠嗜碱性白血细胞上LTD₄受体,发现它受巯基试剂的调节。各种巯基试剂,按PHMB>DTNB>NEM>>DDT=DTE的强弱顺序呈剂量依赖性地LTD₄与其受体的结合,提示大鼠嗜碱性白血细胞中自由的巯基对于LTD₄的特异结合是必须

的。

4. 丝氨酸——硼酸盐复合物的调节作用

丝氨酸——硼酸盐复合物能抑制LTC₄向LTD₄转化^[18],且能改变LT与其受体的结合。这种复合物的存在改变了LT竞争性拮抗³H-LT的强度秩序。

温度只对LT与其受体结合和解离的速度发生影响,而不影响平衡的移动。

三、LT与其受体结合后的信息传递过程

1. 白三烯通过血栓素传递信息

用人或兔的SRS-A灌注的豚鼠肺组织可以释放一种收缩兔主动脉的物质,后被鉴定为TXA₂^[19]。用纯的LTC₄或LTD₄也得到同样的结果。环氧酶抑制剂消炎痛和甲氧灭酸能阻断LT诱导的肺实质、血管及回肠的反应^[20,21]。Clark等^[22]用LTC₄,D₄处理牛主动脉内皮细胞及小鼠平滑肌细胞,不仅二种细胞中PGI₂及TXA₂含量增高,而且二种细胞内磷脂酶A₂(PLA₂)活性也增高,提示LT释放TXA₂可能是通过激活PLA₂实现的。LT对PLA₂的激活具有立体结构特异性,无活性的LTD₄立体异构体(5R,6S)-LTD₄不能激活PLA₂,说明LT是通过受体而发挥作用的。

2. LT与cAMP

LT或SRS-A在收缩豚鼠平滑肌时导致细胞中cAMP水平的持续下降^[23],FPL 55712能拮抗此作用,而对cGMP无影响^[24]。提示LT与受体作用之后导致了腺苷酸环化酶的抑制。

3. LT与肌醇脂质代谢

Saran^[14]发现LTD₄诱导大鼠嗜碱性白血细胞膜上磷脂酰肌醇(PI)水解。他用myo-肌醇标记细胞,用LTD₄处理后,可观察到PI迅速水解,细胞中IP₃和DG水平显著增高,LT受体与Ca²⁺及CaM的关系没有更多的报道,但LT收缩豚鼠回肠与Ca²⁺

内流有关,提示LT与受体结合后的信息传递可能与Ca²⁺有关。

总之,LT与其受体结合以后的信息传递过程是复杂的,涉及到几个信使系统,更具体的过程有待一步研究。

四、白三烯受体拮抗剂

主要分为两大类:与激动剂结构不相似的化合物及白三烯类似物。

FPL55712 是典型的第一类LT受体拮抗剂,尽管它拮抗LT作用很强,但由于口服吸收不良,生物半衰期短^[25],限制了它在临床上的应用。第二类LT受体拮抗剂有SK&F101132^[26],硝基香豆素^[27],咪唑二磺酰胺类^[28],咪唑吡啶类^[29]等。这些拮抗剂也有致命的弱点:易被机体迅速代谢,缺乏足够的效能及大多具有激动剂的作用而不能用于临床。因此寻找新的高效低毒的LT受体拮抗剂具有重要的临床意义。

五、展 望

在受体功能方面,有人发现不对LT起反应的內皮细胞及肝细胞^[11]上,也存在LT特异结合部位,意义何在,尚待探讨。在信息传递方面,尽管LT与受体结合以后信息传递过程与TXA₂,cAMP,PI及Ca²⁺均有关,但更具体的过程及这几者之间的关系值得进一步研究。在受体拮抗剂方面,目前仍然缺乏有效的临床可应用的药物对有关疾病进行预防或治疗。有理由相信,随着相关科学及受体学的发展,对LT受体的研究也会更上一层楼。

参 考 文 献

- [1] Dahlen SE, et al. *Nature*, 1980, 288: 484
- [2] Krell RD, et al. *Prostaglandins*, 1981, 22:387
- [3] Lewis RA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78:4579
- [4] Augstein J, et al. *Nat New Biol*, 1973, 245:215
- [5] Murphy RC, et al. *Nature*, 1981, 290: 343
- [6] Mong S, et al. *Eur J Pharm*, 1985, 109: 183
- [7] Pong SS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80:7415
- [8] Levinson SL. *Pharmacologist*, 1983, 25: 201
- [9] Krilis S, et al. *J Clin Invest*, 1983, 72: 1516
- [10] Cheng JB, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 119:612
- [11] Lindgern JA, et al. *Proc Natl Acad Sci*, 1984, 81:6212
- [12] Schalling MA, et al. *Eur J Pharmacol*, 1986, 122: 251
- [13] Goffinet AM, et al. *Ibid*, 1987, 14:543
- [14] Saran HM, et al. *J Biol Chem*, 1987, 262:4034
- [15] Rovati CE, et al. *Biochemical Pharmacol*, 1985, 34:2831
- [16] Mong S, et al. *Eur J Pharmacol* 1985, 103: 241
- [17] Bruns RF, et al. *Life Sci*, 1983, 33:645
- [18] Tate SS & Meister A. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 75:4806
- [19] Enginneeer LM, et al. *Br J Pharmacol*, 1978, 64:211
- [20] Piper PJ & Sanhoun MN: *Prostaglandins*, 1981, 21:793
- [21] Hedqvist P, et al. *Acta Physiol Scand*, 1980, 110:311
- [22] Clark MA, et al. *Eur J Pharmacol*, 1985, 116:207
- [23] Hedman SE & Andersson RGG. *Acta Pharmacol Toxicol*, 1982,
- [24] Andersson RGG, et al. *Acta Physiol Scand*, 1982, 116: 97
- [25] Sheard P, et al. *Monogr Allergy*, 1977 12:245
- [26] Gleasin JG, et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982, 117:752
- [27] Buckle DR, et al. *J Med Chem*, 1979, 22:158
- [28] Ali FE, et al. *J Med Chem*, 1982, 25: 947

[29] Nishino K, et al. Jap J Pharmacol, 1983, 33:267

[30] Modat G, et al. Prostaglandins, 1987, 33:531

环丙沙星的药代动力学及其药物的相互作用

浙江绍兴人民医院(绍兴 312000) 曹国建 邬红萍

环丙沙星又称环丙氟哌酸。是第三代氟喹诺酮类药物。具有抗菌活性强, 抗菌谱广, 耐药菌株少等优点。对泌尿道感染、呼吸道感染、肠道感染、骨髓炎和化脓性关节炎, 皮肤和软组织感染等具有良好疗效。本文就环丙沙星的药代动力学及其药物的相互作用作一综述, 供临床参考。

一、药代动力学^[1,2]

1. 吸收和生物利用度 环丙沙星有良好的油水分配系数。口服吸收迅速。食物一般可延长其达峰时间及峰值, 健康志愿者口服 50~750mg 环丙沙星, 生物利用度为 46~84%。在一些研究中, 生物利用度随剂量增加而变大。口服环丙沙星 50、100、250、500、750、1000mg, C_{max} 为 0.28、0.49、1.45、2.56、2.65、3.38 $\mu\text{g/ml}$ T_{max} 为 0.58、0.82、1.00、1.33、1.10、1.80h AUC 为 1.00、1.90、6.57、11.10、12.20、16.60 $\mu\text{g/ml}$, 峰值浓度和 AUC 随剂量增加呈比例增加。

2. 分布和蛋白结合 环丙沙星的蛋白结合率低, 约 14~30%。表观分布容积大, 在 2.1~3.5 L/kg 之间, 穿透性强, 广泛分布在大多数组织和体液中。如肝、肾、心脏、肺、脾、胆囊, 前列腺、尿液、胆汁、唾液等中的稳态浓度均高于血浓度。

3. 代谢 环丙沙星的代谢物主要有去乙基环丙氟哌酸、磺基环丙氟哌酸、氧化环丙氟哌酸、甲醛基环丙氟哌酸等。所有代谢物都是在哌嗪环侧发生变化。对尿液和粪便进行测定, 所有代谢物的含量均不超过给药

剂量的 20%。本品经肾和肝两种机理消除, 大部以原形随尿排泄, 约 20~30% 的药物从粪便中排泄。

4. $T_{1/2}$ 和清除率 环丙沙星的 $T_{1/2}$ 为 3~5h, 静滴环丙沙星 100mg 和 200mg, 血清总清除率为 $23.0 \pm 9.1 (\text{L/h}) / 1.73 \text{m}^2$ 和 $23.7 \pm 5.1 (\text{L/h}) / 1.73 \text{m}^2$ 。肾清除率占总清除率 65~67%。

二、药物的相互作用

1. 环丙沙星与华法令合用 有人报道^[3] 5 名患者服用华法令 2~5mg/d 后凝血酶原时间 (PT) 为 18~21.4 秒, 联用环丙沙星 100mg/d, 2~16d 后 PT 为 37~135 秒, 患者均出现不同程度出血现象, 停用后者 10d 后, PT 恢复为 20.8~23.6 秒, 出血症状消失。环丙沙星与华法令相互作用机制可能是①环丙沙星能选择性阻滞 R 型华法令消除, 对其对映体作用弱。亦有人认为其机制与丙咪替丁对华法令作用相似: 提高血浆华法令浓度, 加强凝血酶作用。②环丙沙星从血浆蛋白结合部位取代华法令, 但与血浆蛋白结合率并不高, 其相互作用可能是对华法令药动力学的影响。③环丙沙星能抑制维生素 K 产生叶酸。

2. 环丙沙星与氨茶碱合用 两药合用, 环丙沙星能抑制氨茶碱代谢, 可提高氨茶碱的血药浓度。作用机制是喹诺酮类药物抑制肝微粒体细胞色素 P-450 同功酶, 从而影响甲基黄嘌呤代谢所致。因而并用氨茶碱, 需适当减少氨茶碱剂量, 以免发生氨茶碱中