

宜, 2次/d 次用药临床疗效未见明显提高, 而毒副反应发生率反而会增加。若采用高剂量(800mg/d)时, 副反应发生率就会大大增加<sup>[17]</sup>。综上所述, 氟罗沙星将会成为继环丙沙星, 氧氟沙星之后又一个世界范围的抗感染药物的新品种。

### 参 考 文 献

- [1] Scrip 1992, 8 No. 1742  
 [2] Barry, A.L. The Antimicrobic Newsletters, 1988, 5(10): 69  
 [3] Chin, N-X et al. Antimicrob Ag Chemother, 1986, 29(4): 675  
 [4] Hiral, K. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1986, 29(6): 1059  
 [5] Hisao, K. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1983, 30: 394  
 [6] 永津芳雄 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2:

100

- [7] Erhard, W. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1987, 31(12): 1909  
 [8] 相岛博 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 135  
 [9] 今井繁 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 175  
 [10] 今井繁 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 145  
 [11] 前田明利 他. Chemotherapy, 1990, 38 S-2: 272  
 [12] 铃木博 他. Chemotherapy, 1990, 38S-2: 201  
 [13] 原耕平. Chemotherapy, 1990, 38(8): 861  
 [14] Kosmidis, J. et al. J. Antimicrob Chemother 1988, 22 Suppl: 219  
 [15] Garotner, S.F, et al. J. Clin pharmacol, 1991, 51: 151  
 [16] 松田静治 他. Jhn J. Antibiot, 1991, 44 (6): 625  
 [17] Shan, P.M et al J.: Antimicrob Chemother 1988; 22(S-D): 209

## 胃H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>转换ATP酶的可逆性抑制剂: 一类新的抗分泌药物

姚春芳译 张紫洞校

通过组胺 H<sub>2</sub> 受体的拮抗作用来抑制酸分泌已经彻底解决了胃溃疡的治疗问题。然而, 刺激酸分泌的途径是复杂的, 涉及到几种刺激物, 致使这种方法受到限制。胃壁细胞顶端膜上的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶作为HCl分泌的最后一步的确定和特性对更有效的药理学干预提供了一个新靶。取代的苯并咪唑化合物(如奥美拉唑, 图1, 1a)是需要酸活化的前药, 可以共价失活H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶并在抑制酸分泌方面非常有效。它们正被日益广泛地用于治疗与酸有关的疾病。本文讨论可逆性地结合到质子泵上并具有超过苯并咪唑类的潜在临床优越性的第二类H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂的特性。

共价的H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶抑制剂

尽管共价质子泵抑制剂如奥美拉唑是非常高效的抗酸分泌剂, 但它们也显示了许多潜在的弊端: (1) 因为酸活化了药亚磺酰胺药物是极其活泼的(图1, 1a), 并对H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP酶没有什么内在的选择性, 所以它可能与其它蛋白质相互作用。这在实践中可能不成为问题, 因为活泼的亚磺酰胺半寿期短, 而且它显然仅在胃腺腔内产生。在这一部位上, H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶具有适当暴露而易被亚磺酰胺攻击的半胱氨酸侧链, 所以确实是主要的(也可能是唯一的)蛋白质。但是, 最近的报道已认为奥美拉唑可引起胃壁细胞的损伤。(2) 苯并咪唑化合物的活性需要酸驱动的累积以及母体化合物转变为活性化合物, 它只能在“活化”状态(即: 插入顶膜)与泵分

子反应;因此,抗分泌活性是高度依赖于分泌状态,最终这可能导致对药物的初始反应有很大的变化。因为苯并咪唑化合物的半寿期短(奥美拉唑约为60~90min),此后已恢复的质子泵要直至下次剂量才被抑制,苯并咪唑化合物逐渐地与所有的质子泵起反应,最后几乎达到完全酸缺乏的程度。(3) 因为与 $H^+/K^+$ -ATP酶形成的共价化合物有效地导致该酶不可逆的失活,所以在酸分泌恢复之前就需要新质子泵分子的从头合成;以致人体中形成一种抑制逆转的30~48h有效半寿期。

这类化合物酸抑制的动力学主要依赖于因子,而不是药物本身的药动学。另外,它们的吸收强度可变性很大。这些因素导致酸分泌的抑制在开始时较慢而且是可变的;而且药物作用的持续时间极长,有证据表明,导致的酸缺乏能引起胃中细菌的过度生长。酸分泌的深度抑制导致高促胃酸激素血症,在为期两年的奥美拉唑对大鼠的致癌性研究中已发现胃中类癌损害的形成与此有关。体外已发现促胃酸激素刺激源于胃和结肠肿瘤物质的细胞系的生长。尽管近期没有证据表明高促胃酸激素血症对人体有任何不良作用,但是希望对质子泵的抑制持续时间要短些,使得血浆促胃酸激素升高的持续时间可能短些。

#### 可逆性 $H^+/K^+$ -ATP酶抑制剂

这些观察鼓励人们寻找对 $H^+/K^+$ -ATP酶有内在选择性,而活性不依赖于原位酸活化的可逆性质子泵抑制剂。此类化合物应具有类似于共价抑制剂的效果,但由于它们的作用仅取决于质子泵与该化合物的反应,它们就应产生更大的再生能力和一过性作用,因而允许有更大的给药剂量灵活性。有几篇综述描述可逆性质子泵抑制剂(rPPIs)的许多化学类型,这些化合物虽然结构不同,但似乎通过一个共同的机制与质子泵相互作用。第一

个和很有特性的rPPIs是咪唑吡啶类的SCH 28080(图1,1b),现已广泛研究了此化合物与 $H^+/K^+$ -ATP酶的相互作用,但由于它的肝毒性而没有在临床使用。酰基噻啉结构的SK&F96067(图1,1b)目前处于临床应用开发阶段,在此将用它来举例证明rPPIs的性质。**SK&F96067**

SK&F96067是一个弱碱( $pK_a = 6.5$ ),阳离子质子化形式是它的活性型。它与 $K^+$ 竞争性地抑制 $H^+/K^+$ -ATP酶。象咪唑吡啶抑制剂一样,本品结合到质子泵的专一的、腔内暴露部位,而质子泵可能位于前两个转换膜范围内。胃腺是机体中最显著的酸性隔室,在该环境中rPPIs的质子化形式得到累积。此外与其它离子泵相比较,它们对 $H^+/K^+$ -ATP酶有高度的内在选择性。例如,只有在比抑制 $H^+/K^+$ -ATP酶所需剂量约大50倍时,SK&F-96067才抑制密切相关的 $Na^+/K^+$ -转换ATP酶,而不抑制 $v$ 类 $H^+$ 泵。

在实验动物模型中,已表明rPPIs是酸分泌的高效抑制剂。对大鼠和狗,不管是注射还是口服途径给药,SK&F96067既能抑制基础的、也能抑制促分泌素升高的胃酸分泌。对清醒的狗的海登海因氏小胃,静注和口服SK&F96067后抑制组胺刺激的酸分泌的能力比组胺 $H_2$ 拮抗剂西咪替丁分别强8倍和5倍,抑制作用的持续时间比西咪替丁长,但比奥美拉唑短得多。类似物SK&F97574(图1,1b)也在进行临床开发,它比SK&F96067的作用持续时间明显长些。SK&F96067已显示在抑制人体由五肽促胃酸分泌激素刺激的酸分泌方面有效。近期一项24h pH监测的研究证明,口服给药后,SK&F96067升高胃内pH比雷尼替丁有效得多。

rPPIs作用的不同机制可能产生明显的临床益处。由于它们的抗酸分泌活性仅依赖于 $H^+/K^+$ -ATP酶与抑制剂的相互作用,因此该类药物能迅速达到最大抗分泌效果,

SK&F96067 的半寿期约 8h, 因而具有立即和深深地抑制酸分泌的潜力, 这可使疼痛非常迅速地得到缓解。另外, 逆转性抑制剂具有可预见的和可再现的药物动力学和药效学。

这些性质引导出苯并咪唑抑制剂类的一些缺点。这一点是否对临床有益尚有待证明, 然而, rPPIs 在最佳抗分泌药物的探索方面是一个令人兴奋的进展。

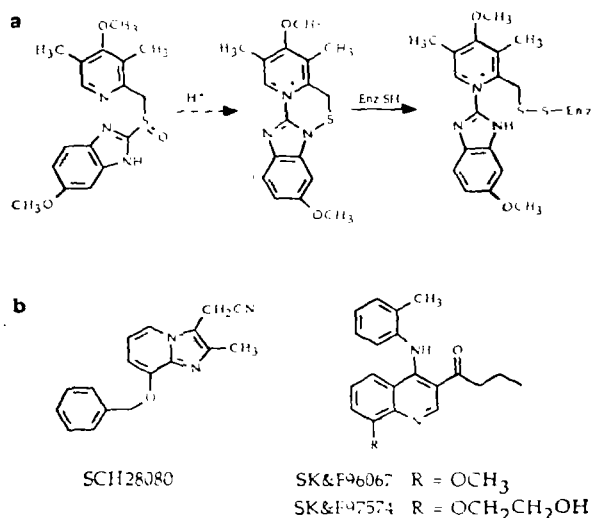


图1 抑制质子泵H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶的抗分泌药物

a. 取代的苯并咪唑类, 如奥美拉唑(左)经过酸催化, 转化成带正电荷的活性的亚磺酰胺衍生物(中), 该衍生物与H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶的腔表面上的半胱氨酸共价结合, 引起泵活性不可逆的失活(右)。

b. 可逆性的例子, K<sup>+</sup>-竞争性H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-

ATP酶抑制剂(rPPIs)。这些化合物的质子型在胃腺中累积, 可逆性地结合到H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶的腔表面的一个部位, 防止与K<sup>+</sup>结合, 因此阻断了该泵的催化循环。

[Trends Pharmacol Sci 1993,14(9): 323~325]