

81%；眼科感染(包括难治性泪囊炎、眼睑炎、麦粒肿、睑板腺炎、结膜炎、角膜溃疡等)有效率为87%；牙科及口腔外科感染(包括牙周炎、牙冠周炎、颞炎等)有效率为85%。

结果表明,本品有效性在耳鼻喉、眼、牙及口腔外科等领域均较高,每日给药一次200mg可获良好的临床效果。

五、副作用^[10]

日本128家临床单位曾对本品的副作用进行了系统的研究。解析病例数754例,副作用出现133例,各科出现率为:内科4.6%,泌尿科5.0%,外科3.2%,皮肤科6.0%,妇产科5.6%,耳鼻喉科3.3%,眼科5.3%,牙科口腔科6.8%。停药例占总给药例数的2.2%,副作用出现率:男性3.9%,女性5.6%,女性稍多,特别是30岁年龄段的出现率较高(8.7%)。

副作用种类为神经症状(头痛、眩晕、蹒跚等)717例(0.6%),变态反应症状(皮疹、日光过敏等)44例(1.6%),消化道症状(恶心、腹泻等)54例(2.0%),其它(热感、麻木等)共18例(0.7%)。副作用均为轻至中度。

临床检查值异常为2.7%,其中谷草转氨

酶、谷丙转氨酶上升各为21人次(1.3%),30人次(1.9%),嗜酸性细胞增多为15人次(1.2%),血清淀粉酶值上升为4人次(1.8%),其它r-GPT、碱性磷酸酶上升等均在1%以下。

以上表明,本品与其它新喹诺酮类药物相比,副作用及临床检查值异常变化程度相同。

参考文献

- [1] EQ.221463;JP.87277362;CA.107:236733V
- [2] Scrip.1993.No.1829:27
- [3] Scrip.1989.No.1458:26
- [4] Scrip.1990.No.1506:34
- [5] S.Nakamura et al. Antimicrob. Ag. Chemother, 1989, 33(8):1167
- [6] M. Cooper, J. Antimicrob. Chemother, 1990, 26(5):667
- [7] Drugs of The Future, 1989, 14(5):413
- [8] H. Wexler et al. Antimicrob. Ag. Chemother, 1992, 36(1):239
- [9] S. G. Franzblau, et al. Antimicrob. Ag. Chemother, 1990, 34(2):229
- [10] 原耕平等. Chemotherapy, 1991, 39(6):629

有机硒的抗癌研究

第二军医大学药学院(上海 200433) 刘洪涛
海军401医院药局(青岛 266071) 孙福红

自从1817年Berzelius发现硒元素以来,人们逐步认识到人体和生物体内缺硒能引起多种疾病。大量事实已表明,硒不仅是生物体内必需的微量元素,与人类及其它哺乳类动物的生长、发育和生殖有关,而且可以用来防病治病,其中尤以硒的抗癌作用最为引人注目^[1,2]。

一、硒的生物学作用及生化机理

GSH—Px(谷胱甘肽过氧化物酶)是一种含硒蛋白质,是迄今为止在哺乳动物中唯一确证含硒的酶蛋白,因而硒是GSH—Px的必需组成成分。此酶以谷胱甘肽为底物,可将 $H_2O_2 \cdot ROOH$ 还原为 H_2O ,使有毒的过氧化物还原为无害的羟基化合物,并使 H_2O_2 分

解,因而可保护细胞膜及细胞器膜的结构和功能不受过氧化物的干扰和损害。^[8]实验发现大鼠饲料中的含硒量与GSH—Px的活性成正比,并且大鼠肝癌组织硒和GSH—Px活性显著低于癌旁组织,提示低硒不仅是癌症的晚期结果,而且可能参与癌变的早期过程,GSH—Px活性可作为人体含硒量及确定硒的营养状况的指标。^[4,5]另外近代有关疾病的各种理论中,自由基学说具有重要的实际意义。^[6]该学说认为人类衰老的原因及对人类威胁极大的许多疾病如肿瘤、心血管疾病、中枢神经系统等疾病,自由基可能是其发病的生物生化基础,而硒则能通过GSH—Px来阻止自由基产生的脂质过氧化反应发挥其抗氧化作用。可见硒和硒形成的GSH—Px在生命过程中占有相当重要的地位。

二、有机硒抗癌作用的早期研究

长期以来广泛用以检验硒的抗癌作用的多是一些来源经济且易制备的无机硒化物,90%以上的文献报道中均采用的是二氧化硒、亚硒酸盐等,其中尤以亚硒酸钠的研究最多,其抗癌效果也最为显著。对有机硒的研究也很早就有人进行了。早在50年代,Weisberger等在试管中和活体动物中应有硒胱氨酸抑制了Murph淋巴瘤细胞的生长,在此基础上给4名白血病患者口服硒胱氨酸,患者的血白细胞计算迅速减少,脾脏也缩小。另一例对6—巯基嘌呤产生耐药性的病人口服硒胱氨酸后对该药又重新敏感。^[7]仅由于口服硒胱氨酸胃肠反应较大,其合成也较复杂,致使这项研究未能推广。

罗氏曾报道有机硒(硒麦芽、硒酵母)可抑制黄曲霉素B₁(AFB₁)的致突变作用,有增强机体抗移植性肝癌的作用。马冠生等用Ames试验对亚硒酸钠和硒酵母的抗致突变作用做过比较,结果两者对甲硝基亚硝基胍(MNNG)的致突变均有一定的抑制作用,抑制率分别为45.5~66.5%和19~37.9%,^[8]亚硒酸钠的作用强于硒酵母。另Miluer等人则综合比较了各种无机硒和有机硒化合

物对L1210白血病细胞的生长抑制作用。结果表明,在活体动物及培养基内,硒均能明显抑制L1210白血病细胞的生长和播散,作用强弱取决于硒化物的种类和剂量,而亚硒酸钠的抑制效果明显强于硒酸钠和有机硒化物——硒蛋氨酸和硒胱氨酸。^[9]另外,硒代二乙酸和硒代亚油酸等合成有机硒化合物的抗癌活性近来研究得也较多。^[10,11]但总的来说,这些有机硒化物虽都具有不同程度的抗癌作用,但实验结果显示其抑癌活性均不如亚硒酸钠,未能体现出有机硒的高效低毒等优越性。但也并非完全如此,田鸿生等人曾报道硒酵母对甲基胆蒽诱发的大鼠肺癌的抑制作用明显强于亚硒酸钠($P < 0.01$),并表明有机硒化合物对过氧自由基的清除作用大于无机硒。^[12]一般认为,有机硒化合物易为动物体吸收,体内的GSH—Px因硒的吸收而迅速提高,故其体内的间接作用较无机硒强。而无机硒水溶性大,不易与生物膜的脂质相溶而进入细胞发挥作用,但其在体外实验中对致癌剂和致突变物的直接作用反较有机硒强。^[13]所以需要寻求提高有机硒抗癌活性的手段。

三、提高有机硒的生物利用度和抗癌活性

硒抗癌作用之一是抑制肿瘤细胞的生物大分子合成,但这种抑制有一定的剂量效应。Daniel对小鼠乳腺上皮细胞YN—4株DNA合成的体外研究表明,低浓度的硒(5×10^{-8} M)刺激细胞的发展生长,较高浓度的硒(5×10^{-6} M)延缓细胞的生长,高浓度硒(5×10^{-5} M)则具细胞毒性。推测一定浓度的硒介导的抑癌机制之一是由于抑制了相应细胞的增殖,而且要求有较高的选择性抑制效应,否则对正常细胞的毒副作用就会很大。由于硒的毒性和抗癌作用之间关系至今尚未完全认识清楚,且其安全摄入量与中毒剂量之间较为接近,^[14]使其应用受到很大限制。历史上还曾就硒是致癌物还是抗癌物有过争论^[15]。一般认为,有机硒毒性远低于无机硒^[16],

其日摄入量也可远大于无机硒，达到防癌作用的剂量与安全量限间有一个较宽的选择范围，^[17]另应用有机硒时应充分考虑到时间、剂量、组织的选择吸收等因素对其生物利用度的影响，提高其抑癌活性。薛少安等对新型抗癌药——硒化多烯脂肪酸多相脂质体的研究使有机硒的研究有了新的进展。^[18]他们用首次合成的几种硒化多烯脂肪酸制成乳剂和多相脂质体，动物体内抗癌活性实验结果表明：硒化亚油酸乳剂在一定剂量下对S180实体瘤的抑制率为28.7%，而其多相脂质体在同剂量下的抑癌率为45.1%，硒化蓖麻酸乳剂在一定剂量下的抑癌率为33.3%，其多相脂质体的抑癌率则可高达61.4%。说明将有机硒药物封装于脂质体中后，能明显提高其抗癌活性。

四、新一代高效低毒的有机硒抗癌物

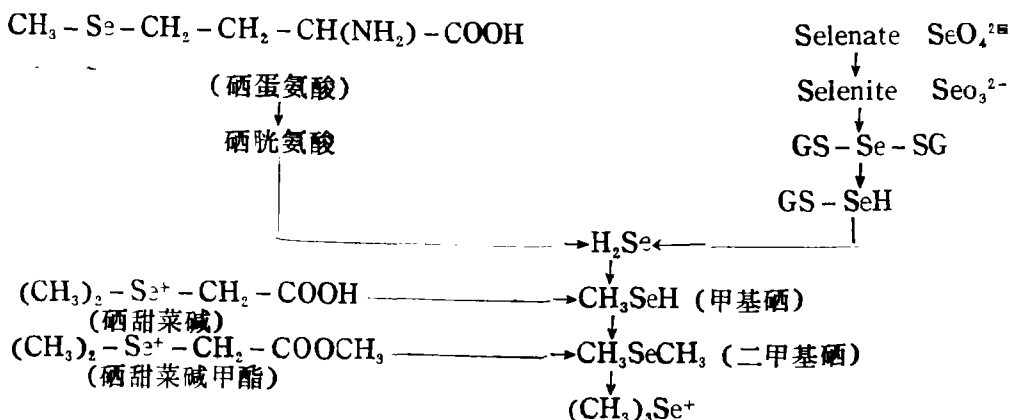


图1 硒的体内代谢过程

由图中可知，还原反应和甲基化是硒在体内代谢的重要特征，而代谢能增强或消除药物的生物活性。亚硒酸盐被逐步还原为 H_2Se ， H_2Se 是重要的中间代谢物，可被吸收用以 GSH-Px 等硒蛋白的合成或经解毒途径甲基化。最新的研究揭示甲基化的硒代谢物很可能就是硒抗癌作用的活性结构。

Wilson用亚硒酸钠作用于L1210细胞，使细胞内硒浓度达到一定水平，对其产生明显的抑制生长的作用，但同时也破坏了细胞分子结构，而有机硒SB、SBME对L1210细胞

硒的抗癌作用虽已肯定，但对其长期应用所产生的不良反应却所知甚少，这就需要从硒化物的体内代谢过程来分析其作用机理。国外学者研究发现：当硒蛋氨酸在体内与组织蛋白结合取代了蛋氨酸后，其抗癌活性就大大降低了；亚硒酸钠与亚砷酸盐合用时，其抗癌活性可被完全消除，而亚砷酸盐的作用是抑制硒的甲基化物的形成。^[19]由此可推断两者——硒蛋氨酸与亚硒酸钠是在体内进一步代谢后才发挥其抗癌活性的。1992年Wilson等研究了亚硒酸钠和有机硒化物——硒甜菜碱(SB)与硒甜菜碱甲酯(SBME)对L1210白血病细胞的抑制作用。^[20]结果也表明，硒的抗癌活性是由它的特殊化学结构引起的，而非仅仅由元素硒引起的。硒的体内代谢过程见图1：

产生同样抑制生长作用的同时保持了DNA的完整性。如上图所示，SB和SBME在体内代谢中不经历起始阶段中的还原过程，由此推测硒的体内还原代谢可能是亚硒酸盐DNA破坏作用的根源，所以其毒副作用较大。而SB与SBME则可在不破坏细胞膜和DNA的前提下，达到同样的治疗效果，使抗癌作用的选择性大大提高，毒副作用显著降低。实验已证实，SB和SBME对乳腺癌的发展有很好的抑制作用。当前开发新一代高效低毒的有机硒抗癌剂正是通过合成那些

不经过 H_2Se 而直接进入代谢途径的硒化物,在体内提供大量甲基化硒代谢物来发挥其抗癌作用的。1,4-亚苯基-硒基氰酸盐就是这样一种新一代药物原型,抗癌活性高,但毒性低,作用也持久。对一甲氧基苯硒和苯基-硒基氰酸盐也均发现有较强的抗癌活性,^[21-23]有着很好的发展前景。这种从硒的代谢及抗癌机理方面开发高效低毒的有机硒抗癌物的方法将是今后研究的主要方向,也是最有希望的一种方法。

五、结语

经多年研究,硒的抗癌作用已被肯定,在其抗肿瘤机理方面已积累了许多资料,实验方法和手段不断提高,尤其是有机硒的研究进展令人鼓舞。临床药理学研究已表明硒可以作为放疗和化疗的辅助剂。随着深入的研究,相信硒完全可以被合理运用于人类癌症的防治,降低人类肿瘤的发病率和死亡率。

参 考 文 献

[1] 李瑛. 河北医药, 1987, 9(6): 349

- [2] 李正祥. 中国医院药学杂志, 1990, 10(11): 512
 [3] Mills. GC. J. Biochem, 1957, 223: 187
 [4] Chowck et al. J. Nutr, 1974, 104: 444
 [5] 梁后杰. 中华消化杂志, 1990, 4(10): 215
 [6] 胡锦涛. 药学通报, 1988, 23(4): 203
 [7] Weisberger. Blood, 1956, 11: 11
 [8] 马冠生. 肿瘤, 1992, 12(6): 272
 [9] Milner JA. Cancer Res, 1981, 41: 1852
 [10] 苏诚玉. 甘肃医院, 1989, (5): 300
 [11] 薛少安. 西北药学杂志, 1989, 4(2): 13
 [12] 田鸿生. 肿瘤防治与研究, 1986, 23: 123
 [13] 马冠生. 肿瘤, 1991, 11(5): 221
 [14] 杨光圻. 生理科学进展, 1989, 20(2): 190
 [15] Nelson AA et al. Cancer Res, 1943, 3: 250
 [16] 张晓燕. 国外医学卫生学分册, 1990, 1: 17
 [17] 张廷雨. 肿瘤, 1991, 11(5): 221
 [18] 薛少安. 陕西师大学报自然科学版, 1991, 19(1): 43
 [19] IP. C. and Ganther. Carcinogenesis, 1988, 9: 1481
 [20] Wilson. Biochem pharm, 1992, 43(5): 1137
 [21] Taraka et al. Cancer Res, 1985, 76: 462
 [22] Bagoumg EL et al. Camcer Res, 1935, 45: 3631
 [23] Reddy et al. Cancer Res, 1987, 47: 5901

抗真菌药40年的回顾与展望

解放军总医院皮肤科(北京 100853) 虞瑞尧

在50年代初抗真菌药只有水杨酸, 苯甲酸, 乳酸, 龙胆紫, 碘酊等几个外用药。随着时代发展, 医学科学的进展, 不论是浅表真菌病, 还是深部真菌病的发病率均有明显的增长, 加上条件致病菌感染的出现, 医学上真菌病的发病率迅猛上升。回顾40年来抗真菌药的迅速发展, 确实取得了长足的进步; 展望未来又有许多疗效高, 毒性小的抗真菌药问世, 展示了抗真菌药开发无限美

好的前景。作者对近代开发的外用和全身用的抗真菌药已作了初步的介绍。^[1,2]本文侧重于介绍正在开发的新一代抗真菌药。

一、真菌病的概貌

凡是由真菌(Fungus又称霉菌, 俗称癣菌)引起的皮肤(包括皮肤附属器)、粘膜、皮下组织和内脏感染称为真菌病。人类数百年来习惯把皮肤真菌病统称为癣。真菌病可以分为以下三大类:^[2]