

经验。口服OP-1206可导致肺动脉压、肺血管阻力明显降低而增加心输出量和氧的传递、动脉血气体和肺功能未受此药的影响。口服后血液动力学作用却持续8小时。此报告提示口服具有血管活性的前列腺素类同系物，将来应用长期治疗肺动脉高血压也许是有效的。

作者认为前列腺素类药物可能具有下列重要用途：

1. 肺动脉高血压危象的短期处理，如手术关闭心内分流或在慢性肺动脉高血压的情况下，右心室失偿性衰竭时。虽然此时为保持满意的疗效，需作连续静滴，但这可“赢得时间”，稳定病人以待进一步处理，如心肺联合移植或长期口服扩张血管药物治疗。

2. 在给慢性肺动脉高血压病人应用长效血管扩张剂之前，应评价肺循环血管的活性。因前列腺素类药物一旦停止滴入后，其副作用立即消失，故此药的短期作用可用来评价肺血管的反应性。

值得指出的是现在仅有PGE<sub>1</sub>多数医师才使用；而且此类药物应用的经验仍然不足。不过更多的经验会积累起来，也许更新、更有效或更有选择性的同类物将开发出来，在治疗许多类型肺血管疾病方面，前列腺素类有可能发现更广泛的用途。

[ Practical Cardiology 《心脏病学实践》，10 (12) : 138~146, 1984 (英文) ]

吕国良 苏哲坦摘译 张紫洞校

## 醋硫葡金：治疗类风湿性关节炎有效的口服金制剂

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

早期认为金制剂对结核杆菌有效而试用于治疗结核病,但临床证明其疗效即使有,也是微不足道的。后来很快发现它的抗风湿作用,因此目前主要用于治疗类风湿性关节炎。

所谓可溶性的金盐制剂作肌内注射用,具有很多作用,于是迅速发展成为改善病状的基本疗法用药:它们有抑制前列腺素合成与溶酶体酶的作用,并有与免疫球蛋白补体结合的作用。它们对某些与免疫有关的血液细胞如多形核白细胞及单核白细胞具有特殊作用,对免疫与杂类细胞功能如体液免疫和细胞免疫亦产生影响。

不过,这些金质成分也伴有一些缺点,一般讲就是胃肠道难于吸收而且不规则,因此必须依靠肌注给药。它们的体内分布比较复杂,不常能够集中在发炎区。有效金与血浆蛋白结合率高。在血浆中的药物半衰期会

因重复给药而延长,从一天到数星期之间均有变化;因此对有效金的利用度及其消除作用的控制实是难事。另一方面,使用过量会引来副作用,造成麻烦,有时甚至发生危险。副作用有皮肤发疹、口炎、多神经病、肾损害与血质不调等。

醋硫葡金 (Auranofin) 作为金衍生物的一个新品种,近年来已流行于整个欧洲国家的医药市场,优点在于克服过去一些注射用金制剂所伴生的许多缺点,这样就把金疗法建立在一个全新基础上。与过去所用的老药相反,它微溶于水但易溶于类脂体中。一旦制成溶液,就能保持单体结构不变(而注射用金制剂通常为聚合物或齐聚物)。由于它在结构中含有氢硫酸与磷的成分,性质稳定,不象其他老品种那样发生氢硫反应。

醋硫葡金的化学名为 S-三乙磷-金

2,3,4,6-四-O-乙酰-1-硫 $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷, 过去命名代号为SKFD-39162, 最近采用“立达金”(Ridaura)作商品名, 由美国费城Smith Kline & French Lal所开发。

动物实验发现醋硫葡金对原发性与继发性关节炎损害都有抑制功效, 对大鼠佐剂诱发性关节炎的日服剂量为 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , 如用老品种硫代苹果酸金钠(Sod. aurothiomalate)肌注需用此剂量加倍才能见效。醋硫葡金在动物体内不但对减少抗体形成、抑制斑块形成细胞与溶菌酶释放有效, 还能抑制大鼠的被动皮肤过敏与各种体外模型造成的皮肤过敏。

用电子探针X射线分析可发现金质成分能浓缩在溶酶体中, 这种带有金标记的溶酶体称为金酶体(aurosomes), 可出现在关节的软骨细胞、滑液细胞膜与滑液下的巨噬细胞中。这些研究结果给它与其他金化合物的作用机理提供了极为有用的资料。其他有用资料则来自对人体与动物进行的药物动力学研究。大鼠血浆中药物半衰期为 $1.2\sim 1.8$ 天。 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量服一次, 一天后药浓度最高在肾中达 $0.99\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 次高在血中为 $0.17\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ , 在其他器官中则含量都很低( $< 0.09\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )。当日服剂量 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 连服一个月, 则所有上述浓度水平都可升高 $20\sim 117$ 倍; 因此在体内出现大量积蓄。排泄出处为胆汁(约占口服剂量的25%)与粪便(约占75%)。由于这里没有肠肝循环, 大部分出现在粪便中的金质代表未被吸收物质。放射性同位素研究表明, 醋硫葡金经口服后的代谢历程呈广泛的。

人体内血浆金峰值出现时间在口服药物后的 $1.2\sim 2$ 小时。血浆药物半衰期终点从 $11\sim 31$ 天不等, 但在长达80天时仍能在血浆中检出金的存在。整个体内药物半衰期平均约70天。测得经胃肠道吸收的量为 $20\sim 25\%$ 。

虽然尿中也有5%金的存在, 但主要排泄通道是胆汁与粪便。长期服用的研究侧重在单次剂量确实效果的药物动力学研究方面。静态的血浆浓度约在3个月后根据剂量大小金浓度可到达 $0.3\sim 1.0\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 。

由醋硫葡金引起的动物急性中毒远低于其他可溶性金化合物。大鼠半数致死量为 $265\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。人体长期用本品治疗的最常见副作用为腹泻, 继之为红疹、口腔不适与眼病。不过因副作用而迫使中途停药的情况与硫代苹果酸金钠比较是较为少见的。

临床试验已完成了数千病例。在治疗类风湿性关节炎中, 对疗效分析是相当困难的, 因为疾病有内在的差异, 而且效果测定也不灵敏。药效测定包括: 观察关节有无压痛或肿胀、握力、早晨僵直持续时限、行走一定距离所需时间、红血球沉降率, 以及最后但并非不重要是病人对疾病的自觉意见。尽管有些困难, 但经大量病例的评价以及对数据的统计学处理并与安慰剂比较, 清楚地显出醋硫葡金在对类风湿性关节炎的临床症状的控制上, 疗效确实优越。从世界范围的临床经验上也可得出结论, 证明本品虽然起效慢, 但能提供有效的治疗, 而且显优于其他金制剂老药。据3082名病人统计分析, 仅有236名病人(8%)因无效而停药。

醋硫葡金通常剂量为 $3\text{ mg}$ , 每天两次。因为起效缓慢, 在发生效果前约需3个月(或更长点), 由于无法耐受腹泻或其他副作用而减量或中断用药的情况极为鲜见。不过每月需作血尿状态的监测。因此, 从它肯定高的治疗指数与口服有效这二项特点来看, 可以建议把醋硫葡金列为当前应用金疗法的首选药物。

[ Pharm Intern 《国际药学》, 6  
(1) : 1~2, 1985 (英文) ]

吕秉森译 张紫洞校