

都不影响干扰素对肾癌的治疗价值。

#### 六、鼻内喷雾干扰素 $\alpha_2b$ 季节性预防呼吸道感染。(8)

鼻内喷雾 $\alpha_2b$ 干扰素,可预防呼吸道自然感染。其最佳方案:每日给药2次,剂量为 $2.5 \times 10^6$  IU,持续四周以上。研究表明,疗效显著,持续用药副作用少。

#### 七、人 $\gamma$ 干扰素与 $\alpha$ 干扰素或 $\beta$ 干扰素合用增强抗病毒和抗细胞活性。(9)

联合应用人 $\gamma$ 干扰素和人 $\alpha$ 干扰素或人 $\beta$ 干扰素对于干扰素在转化的人羊膜 WISH 细胞、正常的二倍体纤维细胞和21三体纤维细胞的抗病毒和抗细胞活性进行研究表明:可引起抗病毒和抗细胞活性明显增强。所以HuIFN与HuIFN· $\alpha$ (或 $\beta$ )合用,可能具有重要的临床治疗和生理意义。

#### 八、重组肿瘤坏死因子与重组人 $\gamma$ 干扰素的抗肿瘤协同作用。(10)

肿瘤坏死因子(TNF)具抗肿瘤作用,然而TNF的细胞毒性谱虽已确定,但即使是同一来源的肿瘤细胞对其敏感性可能不同。TNF与重组 $\gamma$ 干扰素可克服上述细胞敏感性差异,提高TNF抗肿瘤作用,减少副作用。

以上就是近年来国外干扰素治疗作用研究的有关报导。随着现代科学的发展,干扰素会越来越引起人们的重视,它的治疗作用研究也将不断深入,不断为人类健康提供服务。

#### 参 考 文 献

1. Öberg K et al; Lancet I (8431) : 728 1985
2. Biotechnol News 7 (2) : 4, 1987
3. Levins J Infect Dis 151 (4) : 745, 1985
4. Biotechnol News 10 (237) 3, 1989
5. Biotechnol News 6 (16) : 3 1986
6. Gastl G et al; Br J. Haematol 61(3) : 381, 1987
7. Neidhart JA; Cancer 57(8 suppl)1696 : 1988
8. Monto AS et al; J Infect Dis 154(1) : 128, 1987
9. Oleszak E et al; J Interferon Res 5 (2) : 361; 1985
10. Watanabe N et al; J Biol Response Mod 7 (1) : 24~37, 1988

## 强效扩血管新药—氟桂嗪研究进展

解放军155医院

王高峰

氟桂嗪,又叫氟苯桂嗪(Flunarizin),属脑嗪的衍生物。为新的强效脑血管扩张剂,能促进脑部与四肢血液循环,其作用比脑嗪强2~3倍,维持作用时间也较长。1978年,董家岐首先将该药介绍给国内(1)以来,已引起国内医药界高度重视,已合成并用于临床,现将有关研究概述如下:

#### 一、合成工艺及其制剂研究

1984年,南京药学院项曼文等(2)首先

在国内报道以氟苯为原料,肉桂哌嗪为中间体,经烃化、水解、还原、氯化 and 缩合等5步反应的合成路线。其收率为62%以上。1985年,广州医药学院江敏瑞等(3)人报道氟桂嗪的重要中间体4,4'-二氟苯基氯甲烷的合成工艺。1987年,上海医科大学药学院迟传金等人报道(4),以氟苯甲酸为原料,经酰氯化,付一克反应,还原及氯化反应制取双一对氟苯基氯甲烷,再与肉桂基哌嗪缩

合,与盐酸成盐制得盐酸氟桂嗪的反应工艺和条件。粗品收率71.25%。mp230~240℃,无水乙醇重结晶,mp250℃。另外,郑州大学化学系与河南浙川制药厂合作,合成氟桂嗪,并已通过新药审批,卫生部于1987年批准试生产,其制剂为盐酸氟桂嗪胶囊剂。1987年河南省药品检验所王维思等人<sup>(5)</sup>报道用紫外分光光度法测盐酸氟桂嗪胶囊的含量,以0.067N盐酸溶液为溶剂(含1%乙醇),在波长253±2nm处测得盐酸氟桂嗪E<sub>1%<sup>1</sup>cm</sub>为439。方法简便,稳定性好。为了解决临床抢救危重病人用药不便,解放军155医院王高峰等人<sup>(6)</sup>研制了盐酸氟桂嗪注射液,证明处方工艺稳定。动物安全试验表明,符合有关规定。与临床大输液配伍试验,证明无配伍变化。

## 二、体内药物分析及药动学研究

1982年,R. Woestenborghs等人报道<sup>(7)</sup>,用灵敏的气相色谱法测定生物样品中氟桂嗪的含量。最低检出限为0.5ng/ml。1986年Fiorenzo Albani等人<sup>(8)</sup>报道用液相色谱法测定人体血浆中氟桂嗪的含量。检测限量为4ng/ml。M. Nieder等人也曾报道<sup>(9)</sup>用HPLC测定人体血浆中氟桂嗪的含量。并对10名自愿受试者(18~52岁)服用盐酸氟桂嗪片剂和胶囊剂(剂量相同)的药动学及生物利用度作了评价。1987年Aktra Yamaji等人<sup>(10)</sup>报道以气相色谱法测定血清氟桂嗪的简便方法。血清用量仅为250μl。检测限40ng/ml。作者还对不同年龄不同剂量的药动学作了研究。并对病人服用氟桂嗪片剂作了血药监测。

Araki等人1982年报道健康受试者1次口服氟桂嗪片后2~4hr血药浓度达峰值,血药水平随剂量不同而不同,每日反复给药100mg,5~6周后达稳态血液,峰值在39~115ng/ml。Heykans等人对6名健康受试者作胶囊剂和片剂的生物药剂学评价,AUC<sub>0~28</sub>有显著差异,胶囊剂比片剂高

10%(132/119ng/day/ml)。

对8名健康受试者口服30mg氟桂嗪测得分布容积为43.2L/kg,认为氟桂嗪在组织中分布广泛。分布半衰期t<sub>1/2α</sub>随剂量而增加。5mg为2.4hr,30mg为5.5hr。体外蛋白结合研究发现99.10%药物与蛋白结合(浓度5μg/ml),其中90%与血浆蛋白结合,9%在血细胞中。本品绝大部分经肝脏代谢。犬1次口服后10天可排除总量的81%,健康受试者顿服30mg,48小时原药由尿排除者<0.01%,粪排除者<0.50%。

## 三、药理研究

研究表明氟桂嗪为脑嗪嗪的衍生物,为有效的钙通道阻滞剂,具有相似的药理作用,能选择性阻止钙进入细胞而发挥作用,用于预防各种组织中钙超载而引起的细胞损害。已有实验表明,该药可抑制由于大量钙引起平滑肌的收缩,保护内皮细胞由于钙超载而引起的损害,以及具抗组胺,抗惊厥和抗心律失常等作用。

氟桂嗪对神经系统作用较为广泛,对脑血管尤为明显,它对完全性缺血、缺氧、细胞中毒性缺氧、低氧或无氧性缺氧及高碳或低碳性缺氧均有保护作用。<sup>(11)</sup>White观察到用本品6mg/kg静脉滴注可明显增加心跳复苏后动物脑皮层血流量、耗氧量、降低脑血管阻力,并改善脑的微循环灌注。Winger等人指出氟桂嗪等可防止脑断血后再灌注期的“无再流”(no-reflow)现象,以避免再灌注性损伤,这在脑复苏中有重要作用。Wan Recmpts用氟桂嗪10mg和20mg于轻度缺氧前口服,用10mg和40mg在严重缺氧前口服,均可减少脑细胞在缺氧下的损伤。剂量大者保护作用更强。Kubo等静注氟桂嗪0.3~3mg/kg,使犬和猫之CBF呈与剂量平行之增加,以椎动脉更明显。口服10~30mg使椎动脉血流增加高于脑嗪嗪和罂粟碱,且维持作用时间长,给猫静注0.1~1ng/kg,CCBF增加4.9和9μv,局部氧压

增加8.6%和14.1%，不伴有脑动脉血氧分压和CO<sub>2</sub>分压的变化，给犬0.3~1mg/kg，CBF每分钟增加8~12ml/100g，CVR降低0.6~0.7mmHg，不影响耗氧量，作用时间均长于脑嗝嗝和罂粟硷。Van Neaten等<sup>(12)</sup>指出，氟桂嗝可阻断因缺氧及其它血管活性物质所引起的Ca<sup>++</sup>内流，因而能防止血管痉挛。

#### 四、临床应用研究

**脑血管疾病：**Zissis等以双盲对照法用氟桂嗝治疗脑血管性痴呆。治疗组16例，显效、有效和好转各5例，无效一例。对照组显效、有效和好转分别为1、2、2例，无效6例，死亡1例。在用氟桂嗝治疗的1400例由小脑血管病变所致脑器质性综合症中，851的智力测定明显好转。40例脑供血障碍病人，经12周双盲对照治疗，主观症状如头痛，记忆力减退，客观症状如认识能力、书写、阅读等改善均明显优于对照组。Wauquier认为氟桂嗝可作为心脏手术等脑缺氧的保护剂。吴正礼等人<sup>(13)</sup>用氟桂嗝治疗219例脑动脉硬化症，以71例脑嗝嗝治疗作对照组。治疗组痊愈2例，显效119例，好转87例，无效11例，有效率为95.0%。对照组显效16例，好转42例，无效13例，有效率91%。疗效较对照组为高。

**偏头痛：**Louis将58例偏头痛均分为治疗组和对照组，治疗组用氟桂嗝10mg/d，使用3个月，21例明显好转，对照组20例未见好转(P<0.01)。Ansinik等在3个有对照组的研究中，从发作频率，严重程度和发作时间方面观察，治疗3个月后，治疗组病人83%头痛消失，而对照组仅45%年青人效果更好。吴正礼等人用氟桂嗝治疗54例偏头痛患者，与51例脑嗝嗝对照组比较，治疗组有效率96%，对照组有效率88%。Cemtonze认为防治偏头痛的机理包括：(1)抑制Ca<sup>++</sup>引起的血管收缩作用；(2)防止缺血引起红细胞过高粘滞性和血小板的释放反

应；(3)使红细胞的变形性提高及提高组胺受体的拮抗性。

**眩晕：**氟桂嗝对周围性和中枢性眩晕均有治疗作用。在一组3日，另一组4周的氟桂嗝、脑嗝嗝和安慰剂的3种药物治疗中，在抑制有热水刺激后眼球震颤的慢相平均速度的作用上，氟桂嗝由6.7→3°/s，脑嗝嗝由6.5→4.2°/s，安慰组无作用。于治疗4周后，治疗病人前庭功能的79%正常或接近正常。Ell等报导氟桂嗝为“前庭镇静剂”。对前庭眩晕性及眼球震颤均有治疗作用，用氟桂嗝治疗20例眩晕病人中，17例有效。Hofferberth对20例椎基动脉缺血所致眩晕口服氟桂嗝20mg/d，分别记录治疗前，治疗后4周和8周的主客观症状，结果17例改善，脑电图恢复。Beniven用氟桂嗝60mg/d治疗9例眩晕，2月后主客观症状均明显好转。对照组9例仅4例好转。Staessen指出氟桂嗝对眩晕的作用至少不低于脑嗝嗝。吴正礼等用氟桂嗝治疗66例眩晕患者，与46例脑嗝嗝对照组作比较，治疗组有效率为95.0%，对照组有效率为88%。

(此外，Decleak用氟桂嗝10mg/d治疗10例10~16岁难治性癫痫伴智力迟钝的儿童，结果3例显效，3例有效，4例脑电图异常消失。

**毒理学：**急性毒性试验：对大、小鼠和豚鼠口服平均LD<sub>50</sub>分别为312，815和640mg/kg。对大小鼠腹腔注射平均LD<sub>50</sub>分别为353和174mg/kg。亚急性和慢性毒性试验：引起大鼠短暂性镇静和一般情况较差的最低口服量为80mg/kg×13周。连用超过18个月则有行为改变，血清学改变及消瘦，死亡率略有增高。犬口服60mg/kg×3月，出现行为、ECG改变及齿龈增生。40mg/kg或更大剂量连用12月出现血像异常。标准致畸试验：给大鼠10、20、40mg/kg和兔25、10mg/kg时未见潜在性损害。

**副作用：**Boccalon等多组研究未发现

血生化和尿异常。Strano 单用氟桂嗪或与别药合用2894例的嗜睡者为7%，有虚弱感者为1.8%，其它头痛、失眠等均少于1%。吴正礼报道治疗量氟桂嗪对心、肝、肾及造血系统均无损害，一般副作用有嗜睡、乏力，个别患者有口干、头晕等，其发生率为31%，脑嗝嗪有相似的副作用，其发生率为44%。二者相比差异显著 ( $P < 0.05$ )。

用量：一般口服量5—80mg/d,大多为10mg/d,因半衰期较长，为避免副作用嗜睡，一般每晚服1次即可。

#### 主要参考文献

- 董家歧 医药工业 1978, (2) : 45
- 项曼文等 南京药学院学报 1984, 15(2) : 50
- 江毓瑞等 医药工业 1985, 16(8) : 34
- 迟传金等 上海医科大学学报 1987, 14(4) : 314
- 王维思等 庆祝中国药学会建会80周年学术会议资料汇编, 河南药学会 1987, 11 : 167
- 王高峰等 河南药讯 1989, (4) 待发表
- R. Woestenborghs et al J. chromatogr. 1982, 232 : 85
- Fiorenzo Albani et al J. chromatogr. 1986, 374 : 196
- M. Nieder et al J. Chromatogr. 1986, 380 : 443
- Akira Yamaji et al J. Chromatogr. 1987, 421 : 372
- Holmes B et al Drugs 1984, 27 : 6
- Van Neaten et al Biochem pharmacol. 1980, 29 : 479
- 吴正礼等 新药与临床 1988, 7(3) : 143

## 药物的分布与结合

Svein Qie (美国加州大学药学院)

姜红译 曲跃厚校 张紫洞审

**摘要：**药物在人体内的分布取决于它们的脂溶性及其蛋白结合力。低血浆结合或高组织结合或高脂溶性通常表明一种广泛的组织分布。在药物动力学中，这种分布是由参数V，即表观分布容积描述的。这一参数可测定药物在组织和血浆间的相关分布，并取决于药物的血浆和组织中间结合及其脂溶性。如果药物通过全身的分布很慢，那么终端相中的V还取决于该药物的清除率。当药物分布均衡时，一个70kg重的人体中，V的理论值不低于7L，但没有上限值。一种药物分布的程度影响该药物的半衰期及其多剂量稳态浓度的波动，但不影响它的平均稳态浓度。

### 分布容积的定义

当一种药物被注射或吸收到血流中时，它将迅速扩散到细胞外液中去。药物在血管外分布的程度取决于它的脂溶性及其如何在体内与蛋白的结合。高脂溶性通常表明药

物在脂肪组织中的高度蓄积。它与血管外大分子的高度结合利于药物向血管外移动，而与血浆中的大分子结合，则将使药物留在血浆中。为了测定药物进入组织后的分布程度，已经引用了“表观分布容积(V)”这个名词。这个名词是和药物在体内的总量