

无效消耗总额为40,000美元。如前所述,这很可能是一个保守的低估。决策者和管理者,必须做出要防止浪费的认识。在此期间,贵重药品如头孢菌素类和其它 β -内酰胺类抗生素尚未涉及。但这并不表明今后不使用这些药品。在对当地医生进行教育和行

政措施解决的同时,必须设法避免使人误解的广告和应受到谴责的药品推销及销售,以及防止过剩药品向发展中国家倾销。这件事情可由有关世界范围抗生素应用的一个专门工作组来考虑。

细胞增殖分化因子及其作为药物的应用

上海医药工业研究院 李以欣

细胞增殖并分化成具有特殊机能的成熟细胞时,其细胞的增殖分化系由称为“细胞增殖分化因子”的一组多肽或蛋白质所控制。当细胞增殖分化因子作用于细胞时,这一细胞外的信号系作用于细胞膜上的特异性受体变换成细胞内信号,此信号又传递到细胞核,结果使细胞分化所必需的基因开始表达而完成细胞分化。例如,在骨髓中存在着称为“多能干细胞”的细胞群,它们受骨髓造血组织的微环境以及细胞增殖分化因子的信号作用,可以形成不同种类的血细胞。一般认为所有血细胞都由这种多能干细胞成熟、分化而形成。

细胞增殖分化因子及其生物活性见表1。本文将介绍目前已试用于临床的一些因子,并讨论其今后作为药物应用的可能性。

1. 上皮生长因子(EGF) EGF是由53个氨基酸组成的多肽,能促进皮肤、角膜上皮、肺等细胞增殖、分化,它能抑制胃酸分泌。据认为与用作抗溃疡药的 β -尿抑胃素是同一物质。产生EGF的细胞分布于全身,EGF据认为起着旁分泌的作用。在临床上正在研究它促进烧伤、创伤愈合方面的应用⁽¹⁾,口服时不通过抑制胃酸分泌而直接作用于消化道粘膜细胞,可作为抗溃疡药。

2. 胰岛素样生长因子(IGF) IGF包括氨基酸顺序极为相似的IGF-I(70个

氨基酸,与生长介素C相同)及67个氨基酸的IGF-II,都是具有胰岛素样活性生长因子⁽²⁾。但是在人体,胎儿的发育与IGF-I有关,而与IGF-II的浓度并无关系,这是其不同点。IGF主要在肝脏产生,认为是生长激素促进生长的介质。临床上根据其生长激素的关系用于垂体性侏儒,根据细胞增殖因子的活性用于骨折、溃疡、烧伤等疾患。

3. 神经生长因子(NGF) NGF作用于感觉神经节细胞、交感神经节细胞而使这些细胞分化、生长、保持机能。在脑内它由新皮质、海马等合成、分泌,而被大细胞性胆碱能神经细胞的神经末梢摄入,经轴索转运到细胞体。早老性痴呆症患者脑内大细胞性胆碱能神经细胞发生明显障碍,故根据其关系,可考虑将NGF用作治疗药物。⁽³⁾

4. 白细胞介素(IL) IL-I(α , β)由单核细胞、巨噬细胞产生,对胸腺细胞有促进分化、增殖的作用,因此与免疫反应有密切关系。也能促进成纤维细胞产生胶原酶与前列腺素等。因此认为它与肉芽肿、风湿病等慢性纤维组织增生等有关。此外尚有种种其他作用,如对肝细胞能促进其急性期炎症蛋白的分泌。⁽⁴⁾

IL-2由T细胞产生,能诱导免疫细胞

分化、增殖。因此临床上预期可作为抗癌药、抗病毒药。全身给药时能显著促进天然杀伤细胞的活性,使淋巴细胞增生。近来,在体外向淋巴细胞加入IL-2使之增殖,然后使它(LAK细胞,淋巴激活素激活的杀伤细胞)回到体内,可抑制肿瘤转移。如将浸润肿瘤的淋巴细胞(TIL)取出,在体外同样加入IL-2等使之增殖,再将它送回体内,据报道也能强力抑制肿瘤的转移⁽⁵⁾。

5. 集落形成刺激因子(CSF) CSF为糖蛋白,是分子量以及对骨髓细胞作用不同的几种集落形成刺激因子的总称。采用在软琼脂培养基及甲基纤维素中培养骨髓细胞使之形成集落的体外集落法,包括上述的IL-3,已使4种CSF被克隆。临床上CSF正在对化疗后的粒细胞减少症进行试验,已接近实用化。预期也可用于骨髓移植,机遇感染。⁽⁶⁾

粒细胞巨噬细胞集落形成刺激因子(G-M-CSF)分子量约2万,作用于粒细胞、巨噬细胞的干细胞,诱导其增殖、分化。

粒细胞集落形成刺激因子(G-CSF)是诱导矿物油诱发的小鼠骨髓性白血病的WEHI-3 B细胞分化的因子,分子量约3万。1986年人G-CSF的cDNA已被克隆,成熟分子由177个氨基酸组成。另一方面,以人G-CSF cDNA作为探针已使小鼠G-CSF克隆,人与小鼠的G-CSF的氨基酸显示73%的相同性,已阐明两者无种属特异性,G-CSF除特异地促进骨髓细胞形成中性粒细胞集落外,也作用于成熟的中性粒细胞而延长其生长期。

巨噬细胞集落形成刺激因子(M-CSF)促进单核巨噬细胞分化、增殖。

6. 红细胞生成素(EPO) EPO是作用于幼红细胞前体而促进其向幼红细胞分化的因子。⁽⁷⁾1977年Miyake及Goldwasser等从再生障碍性贫血患者的尿2550L精制得该糖蛋白,分子量39000。其后,1985年

已将其基因克隆,已阐明其成熟蛋白质由166个氨基酸组成。在血及组织中氧分压降低而形成低氧状态时,肾脏即产生EPO。但是伴有肾功能不全的贫血(肾性贫血)时,血中即使血红蛋白浓度低下,血中EPO浓度通常并不升高,仍显示贫血症状,给予EPO对贫血的改善有显著疗效。此外,用于需要输血的外科手术时可减少输血次数,也能使接受化疗的癌症患者血中红细胞数保持一定水平。最近EPO已经上市。⁽⁸⁾

7. 血小板生成素(TPO) TPO为调节巨核细胞或血小板产生的因子之一,其基因尚未被克隆。巨核细胞系据认为是由骨髓的多能干细胞经巨核细胞集落形成细胞、原巨核细胞、幼巨核细胞、前巨核细胞而分化成巨核细胞的。幼巨核细胞进行DNA合成的同时,可发现其染色体数增加而形成4n、8n、16n、32n等多倍体。在这一分化过程中IL-3促使巨核细胞形成集落,被认为是使巨核细胞系分化成熟所必需的因子。但单用IL-3在体内不能产生血小板,巨核细胞增幅因子(MK-POT)、TPO及巨核细胞刺激因子(MSF)等本身虽无形成巨核细胞集落的能力,但与IL-3一起作用,则可促进集落形成,使染色体数增加,被认为是促进成熟所必需。最近已阐明人IL-6对小鼠骨髓细胞具有MK-POT活性,但这样的二阶段分化成熟机理是体外实验发现的现象,IL-3在体内所起的真正作用,以及小鼠及人巨噬细胞成熟分化及其促进因子是否相同,还有许多不明之点。但它能使巨核细胞分化成熟即产生血小板。故临床可能直接应用于血小板减少症。因此迫切希望能阐明该因子的实质。

8. 肿瘤坏死因子(TNF) TNF是分子量约2万的糖蛋白,由巨噬细胞活化后产生,它可使肿瘤细胞坏死⁽⁹⁾。最初对TNF作为抗肿瘤药寄予很大希望,但其抗肿瘤活性伴有高发生率的副作用,目前临床试验

表 细胞增殖分化因子及其生物活性

细胞增殖分化因子	异名	生产该因子的细胞	主要靶细胞	生理活性、临床应用
上皮生长因子(EGF)	β-尿抑胃素	颌下腺	上皮细胞、起源于中胚层的细胞	促进烧伤、创伤愈合, 溃疡治疗药
成纤维细胞增殖因子(FGF)		脑 脑、垂体	} 起源于中胚层的细胞(特别是血管内皮细胞)	} 促进血管内皮细胞增殖
酸性FGF				
碱性FGF		} 血浆、肝脏	} 软骨细胞, 起源于中胚层的细胞	} 促进细胞增殖
胰岛素样生长因子(IGF)				
IGF-I				
IGF-II		颌下腺、蛇毒、脑(新皮质、海马)	神经细胞	治疗早老性痴呆
神经生长因子(NGF)		血小板、内皮细胞、巨噬细胞	成纤维细胞、平滑肌细胞、神经胶质细胞	促进烧伤、创伤愈合
血小板衍生长因子(PDGF)		血小板、肾脏、肝脏	肝细胞	肝损伤时促进肝再生
肝生长因子(HGF)		淋巴细胞活化因子	巨噬细胞、T、B	T、B、巨噬细胞
白细胞介素(IL)	T		T、B	促进T(B)细胞增殖、分化, 作抗癌药(抑制转移)、抗病毒药
IL-1	T		巨噬细胞、粒细胞、红细胞等的前体细胞、多能干细胞	使未成熟细胞分化成中性粒细胞、嗜酸粒细胞、巨噬细胞
IL-2	T		B、T、肥大细胞	B(T)细胞增殖、分化
IL-3	T		B、T、嗜酸粒细胞前体干细胞	B(T)细胞增殖、分化成产生IgA的细胞, 增殖分化成嗜酸粒细胞
IL-4	T, 成纤维细胞		B、T、造血干细胞	B细胞杂种瘤增生
IL-5	β2干扰素	T, 成纤维细胞	粒细胞、巨噬细胞的前体细胞, 巨噬细胞	} 白细胞增殖、分化
IL-6		单核细胞, 成纤维细胞	粒细胞(中性粒细胞的)前体干细胞)	
集落形成刺激因子(CSF)		成纤维细胞	巨噬细胞	} 促进红细胞系细胞增殖、分化, 治疗贫血分化成熟形成巨核细胞系细胞
粒细胞巨噬细胞集落形成刺激因子(GM-CSF)		肾	成红细胞的前体细胞 巨核细胞系前体细胞	
粒细胞集落形成刺激因子(G-CSF)	肿瘤细胞, 上皮细胞	} 肿瘤细胞, 上皮细胞	} 上皮细胞, 起源于中胚层的细胞成纤维细胞	} 促进成纤维细胞增殖、抑制造血
巨噬细胞集落形成刺激因子(M-CSF)				
红细胞生成素(EpO)	恶病质素	巨噬细胞	} T, B, 巨噬细胞	} 抗肿瘤活性
血小板生成素(TpO)				
肿瘤生长因子(TGF)	淋巴瘤病毒	T	} 骨髓性白血病细胞	} MI细胞向巨噬细胞分化, 抗癌药
TGF-α	白血病抑制因子(LIF)			
TGF-β				
肿瘤坏死因子(TNF)				
TNF-α				
TNF-β				
D因子				

已经较少。

9、D因子(白血病抑制因子, LIF) D因子是SJ系小鼠骨髓性白血病细胞 M1 细胞的分化诱导因子, 具有使M1细胞分化成形态及机能均正常的巨噬细胞的活性。1984年由Hozumi及 Tomida 等从小鼠 L929 细胞培养的上清液精制得到, 1987年 Metcalf 等已将小鼠D因子的cDNA克隆。此后人的cDNA也被克隆, 其成熟的蛋白质是由179个氨基酸构成的糖蛋白, 已阐明小鼠及人的D因子, 氨基酸顺序有78%相同⁽¹⁰⁾。D因子对正常骨髓细胞并无集落形成刺激因子(CSF)活性, 对M1细胞也无增殖促进活性, 被认为是狭义的分化诱导因子。已分化的M1细胞其增殖活性下降, 且对同系小鼠的移植性也消失, 预期D因子可因此作用而用作抗癌药。

参 考 文 献

1. Franklin T J et al: J Clin Med 1986, 108: 103
2. 日本组织培养学会: 细胞成长因子 东京朝仓书店, 1984, 55,
3. Shelton DL et al: Proc Natl Acad sci USA 1986, 83: 2714
4. Dinarello CA: Rev Infec Diseases 1984 6: 51
5. Rosenberg SA et al: science 1986, 233: 1318
6. Shimamura M et al: Blood 1987, 69, 353
7. 日本组织培养学会: 细胞成长因子 东京朝仓书店, 1984, 72
8. Eschbach LW et al: New Engl J Med 1987, 316: 73
9. Urban JL et al: Proc Natl Acad sci USA 1986, 83: 5233
10. Gough D P et al: Proc Natl Acad sci USA 1988, 85: 2623

慢性稳定型心绞痛最佳医疗方案

Michael H. Crawford (美国得州大学 健康科学中心, 心脏病学教授)

周 静译 张紫洞校

心绞痛的发作是由于心肌的供氧量和耗氧量之间平衡失调所致。慢性稳定型心绞痛通常起因于冠状血管粥样硬化损伤, 导致心肌缺血。然而由于血管过度扩张或痉挛可急剧限制冠脉血流量, 同时也可引起心绞痛。这种混合型心绞痛已经得到许多的关注, 但是在慢性稳定型心绞痛的病人中, 心绞痛的发作可能只占约20%。

慢性稳定型心绞痛病人中, 绞痛的原因通常是由于运动或情绪激动而导致心肌耗氧量的增高。对慢性稳定型心绞痛的医药疗法, 要针对降低心肌耗氧量, 并通过阻止血

管紧张的过度而增加冠脉血流量。尽管冠状动脉分流移植术和冠脉血管成形术的外科手术取得了成功, 而对慢性稳定型心绞痛的治疗药物疗法仍具有重要的作用。有些病人不适于此类有侵害性的措施或拒绝进行手术。而且对冠脉粥样硬化常常是一种进行性的疾病发作, 并在静脉分流移植术中可能会出现。因此病人最终会放弃手术治疗而要求药物治疗。

硝酸酯疗法

硝酸酯类引起静脉扩张, 结果导致静脉中血液聚积, 减少回心血量, 使左心房充盈