

舌下服用卡托普利片的药动学与药效学的评价

贺丽华 许凤棉译 张紫洞校

血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利(Captopril)适用于治疗高血压及充血性心衰。经口服用本品时需1~2小时可达到最大治疗效果。这种延迟起效时间,在处理高血压危象病人时是难以应用的。有两项研究已经表明,按舌下服用正常卡托普利片,在用药5~15分钟后血压就会开始明显下降。不过这样快速的作用曾有人提异议;而另有研究者却发现口服卡托普利片比舌下使用该片血压会更早而较大地下降。在以上研究中均未测定舌下给药后卡托普利的血清浓度。

本研究的设计是评价在健康的志愿人员实验中,舌下与口服用药后,卡托普利的药动学和药效学。本研究计划是经大学伦理委员会批准的。

本研究包括8名(25岁~35岁)男性志愿人员,分为二组做实验,志愿人员在少量的早餐(400千卡)30分钟后分别由舌下或口服25mg的卡托普利片一片(后者饮100ml的水)。接受舌下剂量的志愿者被告知在舌下置片后的10分钟不要吞下;待10分钟后他们也饮水100ml。本研究是在随机交叉的方法下进行的;志愿者必须在试验前的夜间禁食。通过插管(保持畅通使用肝素化盐水)收集三个小时的血液标本,对未改变

的卡托普利和血浆肾素活性进行定量测定(分别用HPLC法和放射免疫测定法)。同时测定三小时期间的血压和心跳频率。其结果用配对t-检验进行统计学比较。舌下投药与口服给药比较可使T_{max}有所下降(45±4.63对75±9.82min, P<0.05)。C_Pmax(234.1±15.1对228.3±21.3ng/ml)以及A_uC_{o-∞}(18165.3±851.0对21069.8±2305.9ng/ml min)两种投药途径相等。舌下及口服给药后在30与90分钟观察到血浆肾素活性均有明显升高(P<0.05)。舌下服药后分别在10与25分钟与口服投药后在15与30分钟首先观察到血压的舒张及收缩有明显降低(P<0.05)在这两种投药的方式中心脏频率虽略有增加,但是与给药途径无明显差异(P>0.05)。

最后结论清楚地表明,舌下服用卡托普利片后可更快地进入体循环,药理作用的出现也更快,不过这种变化的幅度表明,卡托普利片以目前配方做舌下给药时,仅能预期获得适中的有益治疗作用。为此应进一步研究以改变卡托普利的配方,俾能使本品成为舌下释药的最佳产品。

[Journal of Pharmacy and Pharmacology
《药学与药理学杂志》,41(12):161,1989(英文)]

TxA₂ 的生理及病理作用

汤海峰节译 姜远英校 张紫洞审

血栓烷A₂(Thromboxane A₂, TxA₂)是花生四烯酸经由环氧酶代谢生成的一种不稳定代谢产物,主要来自于活化血小板、巨

噬细胞等,它是诱导血小板聚集及平滑肌收缩反应最强的生物激动剂之一。Hamberg等已提出TxA₂的化学结构,并化学合成了

与血小板生成的 TxA_2 具有相同生物效应的化合物而加以确证。 TxA_2 生物合成的前体,即前列腺素内过氧化物 PGG_2 和 PGH_2 ,对血小板和多种平滑肌制品能引起与 TxA_2 相似的反应。由于 TxA_2 和 PGH_2 的血小板刺激及血管痉挛作用可被同样的拮抗剂所阻断,因此认为它们作用于同一受体即 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体,这一受体也被称作TP受体(T指 TxA_2 ,P指前列腺素类受体或TX受体)。有些研究发现,许多 TxA_2 和 PGH_2 的对血小板及血管平滑肌具有不同的生物活性,表明血小板和平滑肌细胞上的 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体可能具有不同的亚型。这一观察使得Mais等将TP受体区分为血小板受体($\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$) α (α 指聚集)和血管受体($\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$) t (t 指紧张性)。但因为有些 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体激动剂及拮抗剂的效应顺序及结合度在不同组织及动物种属中很相似,也有人认为TP受体不分亚型。

TxA_2 能迅速水解(37°C, $t^{1/2} = 30\text{s}$)为无生物活性的稳定产物 TxB_2 。生理血浆中 TxB_2 的最大浓度估计只有1~2 Pg/ml,低于毫微摩尔水平。 TxA_2 主要酶代谢产物11-dehydro- TxB_2 的血浆浓度与 TxB_2 类似。 TxB_2 在尿液中的主要代谢产物为2,3-dinor- TxB_2 ,可用气相色谱-质谱法(GC-MS)检测。应用这些方法已证实许多疾病(如:严重的外周血管疾病、不稳定型心绞痛、妊娠高血压和子痫前期等)能引起

TxA_2 生物合成的增加。低剂量阿司匹林可使健康者及某些病人尿中2,3-dinor- TxB_2 的排出量减少约80%。阿司匹林主要抑制血小板内环氧酶,据认为血小板在生理及病理条件下都是 TxA_2 生物合成的主要场所。因此体内血小板不仅是 TxA_2 的重要靶细胞,而且是其主要来源。所以在 TxA_2 的药理实验研究中血小板是一种常用的细胞模型。另一方面,某些肾性疾疾病如狼疮肾炎或肾移植排异中常伴有 TxB_2 排出增多,而这种增加不能被阿司匹林所抑制。这可假设 TxB_2 的增加不是来自于肾内外的血小板。

在某些心血管病理机制中如缺血性心脏病的 TxA_2 生成增加常伴有 PGI_2 生成增加。由测定标准皮肤出血时间的伤口流出的血也含有 TxA_2 和 PGI_2 两种代谢物。 PGI_2 主要由血管内皮细胞合成,是最强的血小板聚集和血管平滑肌收缩的生理性抑制剂之一,据认为能有效对抗 TxA_2 的作用。因为抑制 TxA_2 合成的阿司匹林和抑制 TxA_2 作用的 $\text{TxA}_2/\text{PGH}_2$ 受体拮抗剂都能延长出血时间,看来 TxA_2 可能与正常的止血功能有关。另一方面, TxA_2 可认为能支持并加强与血小板激活及血管收缩有关的病理过程。因此,对伴有 TxA_2 增加的疾病,应用药物诱导的抑制对抗 TxA_2 的生物作用有一定的治疗意义。这些抑制药物如不影响 TxA_2 的功能拮抗剂 PGI_2 的合成,那就会特别有效。

[Blut《血液》, 60:261-268, 1990(英文)]

1, 6-二磷酸果糖的药理和临床应用

第二军医大学 朱全刚综述 张紫洞审核

果糖(Fructose)具有直接供给热能、补充体液及营养全身的功效,临床应用已较广;但是其磷酸化物1,6-二磷酸果糖(Fructose-1,6-Diphosphate, FDP)

的药理和临床应用却与之大不相同,具有调节糖代谢中若干酶活性的功效,成为恢复、改善细胞代谢的分子水平药物。FDP由意大利福斯卡玛生化制药公司(Biomed