

和治疗老年期各系统的常见疾病,起到抗衰老和保持老年妇女健康的作用。

参 考 文 献

- [1] 刘伟铎,等.东北三省老年病学会,论文汇编,1987:32
 [2] 郑英,等.中华妇产科杂志.1989,15:52
 [3] 张聪聪,国外医学妇产科分册,1983,1:25

- [4] 岳连.国外医学妇产科分册.1985,6:569
 [5] Tanok,etal,Am J Epidemiol 1984,119:751
 [6] 蒋敏,中华妇产科杂志,1987,22:332
 [7] A: tken J Metal, clin sci 1981,41:233
 [8] 李小英,中华妇产科杂志,1989,24:279
 [9] Castelliwp. Am J obstet Gynecol 1988,158:1553
 [3] 黄霈.国外医学妇产科分册.1983,6:525

环孢菌素 A 的药物动力学及临床应用

空军成都医院(成都 610061) 廖名龙

环孢菌素 A(CsA)又名山地明、环孢多肽 A、环孢灵、Sandimmun、Ciclosporin A、Cyclosporin、CyA。由瑞士 Sandoz 公司从真菌中分离而得,1978年试用于临床,1983年获准以 Sandimmun[®] 为商品名在世界销售。CsA 是一种亲脂性环状多肽化合物,由 11个氨基酸组成,分子量为 1202,呈中性,难溶于水,现已指定环孢菌素特指环孢菌素 A,是目前最有效的免疫抑制剂,可用于多种组织器官移植的排异反应和一些免疫性疾病的治疗。

用于组织器官移植抗排异反应的作用机理,一般认为是通过抑制 T 淋巴细胞功能,选择性地阻止淋巴激活素基因的转录,干扰抗原信息的传递,抑制白介素-2(IL-2)、 γ -干扰素和其它免疫传递因子的释放,能影响体液免疫和细胞免疫,但对骨髓无活性,对 B-淋巴细胞的作用也很小,在治疗剂量下对粒细胞生成无明显抑制作用。

一、药代动力学

1. 吸收 CsA 在上消化道的吸收依赖于胆汁的分泌,口服吸收缓慢且不完全,一次口服吸收的药量为 4~60%,平均 30%,

吸收量随时间而增加,口服后 2~8h 达峰值,其相对生物利用度为 7.6~47.6%。生物利用度和达峰浓度的时间存在很大的个体差异,而且不同类型器官移植病人口服生物利用度也不同,如成人肾移植病人为 5~39%;肝移植病人为 8~60%。肾移植病人空腹与饱腹时服,其 $AUC_{0\sim\infty}$ 也显著不同,口服 CsA 时同时进食可增加药物的吸收。CsA 为脂溶性化合物,其油溶液可增加吸收,口服液可用牛奶、饮料或温开水稀释后服用。胆汁缺失、胆汁郁积、胃排空缓慢、胃肠运动增加,脂肪痢和胰腺外分泌下降均不利于 CsA 的吸收,肝病或肝移植后早期、腹泻及肠炎等肠道疾病都可使 CsA 吸收减少, AUC 下降。

2. 分布 CsA 与体内脂蛋白结合,分布容积为 4~13L/kg,在全血中与红细胞和血浆蛋白的结合率 >90%,约 60%与血红蛋白结合,35%与脂蛋白和白蛋白结合。肝脏是该药的主要贮存库,其次为胰腺、血液、心、肺、肾、神经和肌肉组织,也可进入胎盘及从乳汁中分泌。

3. 消除 主要在肝内代谢成非活性的

代谢产物后通过胆消除。肝微粒体细胞色素 P-450 酶参与这些代谢过程, 90% 代谢产物及原药由胆汁排泄, 约 6% 出现于尿中。肝胆疾病可影响 CsA 的代谢消除, 易致中毒。儿童比成人具有更大的血浆清除率, 用药剂量宜加大, 而老年人则相对较慢, 应适当调整用药剂量。

CsA 现有三种剂型供临床使用, 口服液以橄榄油作溶剂, 每 ml 含 100mg; 软胶囊剂每丸 25mg 和 100mg 二种规格。口服液与软胶囊剂两者具有相同的有效生物利用度。注射剂用聚氧乙烯蓖麻油和乙醇作混合溶剂, 每 ml 含 CsA 50mg。

用药剂量应依病人个体情况小心确定, 一般用法: 器官移植前 4~12h 开始口服本品, 每日 14~17.5mg/kg, 按此剂量每隔一个月减 2mg/kg, 维持量每日 6~8mg/kg。凡不能口服或有胃肠道疾病时, 可采用静脉给药, 剂量为口服量的 1/3, 以生理盐水或 5% 葡萄糖注射液稀释为 1:20~100, 于 2~3h 内缓慢静滴, 多数报道疗程为 3~6 个月。为减少毒副反应及排异现象的发生, 用药期间可采用放免法或 HPLC 法监测血药浓度, 一般 24h 内血药谷浓度全血法为 250~800 ng/ml, 血浆法为 50~30ng/ml。

二、药物相互作用

由于 CsA 主要在肝内代谢灭活, 因为凡能影响肝药酶活性的药物都能影响 CsA 的代谢。红霉素、交沙霉素、脱氧土霉素、酮康唑、西咪替丁、雷尼替丁、钙通道阻滞剂、雄激素、口服避孕药等均能影响肝细胞内细胞色素 P-450 酶的活性, 使 CsA 代谢降低, 血药浓度增加, 有增加毒性的危险。Ferguson 等^[1]报道, 肾移植病人当按 12mg/kg·d 方案口服 CsA 时, 加服酮康唑 400mg/d, 以 HPLC 法测得全血谷浓度升高了 5 倍。尽管减少 CsA 剂量, CsA 浓度和血清肌酐值仍维持较高水平。卡马西平、妥苯英钠、苯巴比妥、异烟肼、利福平等能加速 CsA 的

代谢, 使其血药浓度降低, 免疫抑制作用减弱。过去认为接受妥苯英钠治疗的患者 CsA 血药浓度降低是酶诱导所致, 而实际上可能是由于 CsA 的吸收受到抑制而造成。氨基糖甙类抗生素、复方新诺明、TMP、两性霉素 B、头孢菌素(头孢氨噻肟、头孢呋肟)、非甾体抗炎药、氮芥、甘露醇、速尿等都有可能加重 CsA 的肾毒性。钙离子与钙调节蛋白结合, 导致蛋白质构象改变, 影响 CsA 的分布, 用 CsA 时切勿使用含钙药物或储钙利尿剂, 也应避免进食含钙量高的食物。接种疫苗可减弱 CsA 的免疫抑制活性, 也应避免使用。

三、毒副反应

CsA 的毒副反应主要包括肾毒性、肝毒性和神经毒性。

肾毒性约占 13%, 可有肾小球血症形成、肾小管受阻、线粒体肿胀、蛋白尿、管型尿等, 偶有高尿酸血症、高血钾症、血清肌酐值升高、氮质滞留、少尿或无尿。CsA 引起肾毒性可能与体内血栓烷 A₂(TXA₂) 及前列环素(PGI₂) 的改变有关, 特别是 TXA₂ 升高。CsA 能抑制蛋白激酶 C 的活性, 使肾细胞对肾毒性损伤的应答能力及维持自身完整性的功能降低。同时 CsA 还能降低肾脏谷胱甘肽含量, 使谷胱甘肽过氧化酶对脂肪酸氧化反应产生的脂质过氧化物清除能力降低。

肝毒性的临床主要表现为低蛋白血症、高胆红素血症、血清转氨酶升高, 有时伴有碱性磷酸酶和乳酸脱氢酶升高。据报道 72 例应用 CsA 的肾移植病人中 52 例肝功能出现异常, 占 68.4%。CsA 的肝毒性与用药量及给药方法有密切关系, 血药浓度大于 200 ng/ml 时易发生肝毒性, 尤其是 HBsAg 阳性患者, 因此对 HBsAg 阳性及术前肝功能有损害者使用 CsA 更应注意。顾超宁等对 109 例肾移植病人血清丙氨酸转氨酶(ALT) 的观察表明, 使用 CsA 后, 63 例出现 ALT 升

高,个别病人开始使用 CsA 时 ALT 升高达 200 μ 以上,多数在 40~80 μ ,一般 3~7d 可恢复正常,而且发现开始使用 CsA 时(用药 20d 前)病人易出现 ALT 异常,而长期使用(用药 20d 以后)的病人则较少出现 ALT 异常,这与维持剂量降低及肝脏对 CsA 逐渐耐受有关^[3]。

震颤、感觉异常等神经反应常表现为运动性脊髓征群、小脑样征群及精神紊乱等。常见的胃肠道反应为厌食、恶心、呕吐等。其它不良反应有多毛症(34.4%)、高血压(一般用药数周内发生)。静脉给药可出现罕见而严重的过敏反应,表现为胸脸部发红、呼吸困难、喘息及心悸等,一旦发生应立即停药,严重者皮注肾上腺素和给氧抢救。

此外在 CsA 治疗之前一般都使用一些免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环磷酰胺等,这些药物非选择性地杀伤正在分裂的细胞,导致患者整体免疫力显著下降,因而易感染。长期合用强的松类类固醇制剂也可产生糖尿病、高血压及溃疡、骨质疏松等副作用,大剂量甲基强的松冲击时 CsA 的毒性也增加。骨髓移植患者应用 CsA 也可出现显著的低钙症状。

四、临床新用途

CsA 的应用使器官移植领域有了突破性进展,使肝移植一年存活率达 65~70%,较硫唑嘌呤和类固醇常规疗法提高一倍。使肾移植存活率从 50% 上升为 80~90%。近年来临床又发现许多新用途,尤其在治疗自身免疫性疾病取得良好效果。

1. 治疗肾脏疾病 Tejani A 等用 CsA 治疗 53 例肾病综合征患者,每天 6~7mg/kg,疗程为 2~6 月,缓解率达 70%^[13]。特别是一些对激素耐药的患者加用 CsA 后仍有效,对类固醇治疗无效的特发性膜性肾小球肾炎加用 CsA 也有较好疗效。Balcke 报道用 CsA 治疗 8 例肾微小病变患者,剂量每天 3mg/kg,5 周后 7 例蛋白转阴,1 例蛋

白减少,转阴者 11 个月内无复发^[14]。狼疮肾炎也可采用小剂量 CsA 加皮质类固醇治疗,一般每天 CsA 平均剂量为 5mg/kg。

2. 血液系统疾病 再生障碍性贫血用 CsA 治疗,一般每天剂量为 5~15mg/kg,使血药浓度维持在 250~400ng/ml,一个疗程至少 3 个月,有效率为 73~75%。国外有人每天用 CsA 5~10mg/kg 治疗 6 例顽固性单纯性红细胞再障,疗程 9~46 个月,结果 5 例完全缓解,1 例部分缓解^[5]。谢晓恬等对 14 例小儿再障患者每天用 CsA 5~8mg/kg 治疗,分 2 次掺入牛奶、豆浆或果汁内服用,连续 3~4 月,结果 2 例治愈,3 例缓解,3 例明显进步^[15]。

3. 肠道疾病 采用常规治疗无效的 8 例难治性溃疡性结肠炎及慢性活动性直肠炎患者,病程 2~22 年,平均 6 年,改用 CsA 250mg,山梨醇 5.5g,CMC 600mg 溶于 100ml 水中保留灌肠,每晚一次,其中 CsA 每天剂量为 3.5mg/kg,治疗 2~4 周后完全好转,显著好转及好转各 2 例^[7]。71 例活动性节段性回肠炎病人采用双盲对照研究,随机分组,其中治疗组 37 例,每天用 CsA 5~7.5mg/kg,分二次口服,疗程为 3 个月。结果 22 例(59%)症状和体征显著改善,对照组 34 例仅 8 例(23%)改善^[6]。

4. 皮肤疾病 对激素及其它治疗无效的系统性红斑狼疮,用 CsA 和氟考龙(flucortolone)联合治疗,CsA 每天剂量为 5mg/kg,有明显疗效。严重银屑病采用本品治疗也有效,21 例经紫外线照射和氮甲嘌呤口服治疗无效的慢性银屑病患者,每天口服 CsA 14mg/kg,1 周后 81% 及 4 周后 95% 患者皮肤病变明显改善^[9]。一例 65 岁前异常大疱性表皮松解女患者,每天用 CsA 1mg/kg 治疗,2 周后皮疹明显减少。对严重斑秃患者,采用 5% 的 CsA 油溶液局部涂擦,每天 2 次,或每日口服 6mg/kg,也有一定疗效。

5. 类风湿性关节炎 144例重症类风湿性关节炎患者随机分为二组, 治疗组72例, 初剂量为每天CsA2.5mg/kg, 分二次口服, 以后逐渐增加剂量至每天3.79mg/kg, 疗程为6个月, 结果3个月开始显效, 6个月后平均有效率达95%, 临床症状及体征均明显好转^[10]。

6. 治疗糖尿病 Feutren 等对122例1型糖尿病患者随机分组, 治疗组每天CsA剂量为7.5mg/kg, 治疗9个月后完全缓解24.1%, 部分缓解12.9%, 而安慰剂组仅分别为5.8%和8%, 差异显著^[11]。

此外, CsA还可用于治疗重症肌无力、急性重症皮炎、硬皮病、寄生虫感染、克隆病、肺结节病、艾滋病及伴有突眼的甲状腺机能亢进症等, 随着研究的深入, 临床应

用范围还在不断扩大。

参 考 文 献

- [1] Ferguson RM, et al. Lancet, 1982, 2: 882
- [2] 顾超宁等, 新药与临床 1992, 5: 291
- [3] Tejani A, et al. Intern J Pediat Nephrol, 1987, 8(1): 1
- [4] 黎磊石. 中华内科杂志, 1988, 1: 64
- [5] 吕也藩. 国外医学输血及血液学分册 1989, 3: 133
- [6] 谢晓恬等. 中华血液学杂志 1991, 6: 288
- [7] Brynskov J, et al. Lancet, 1989, I(8540): 721
- [8] Brynskov J, et al. N Engl. J Med., 1989, 321: 845
- [9] 高斌. 中国实验临床免疫学杂志, 1990, 2: 44
- [10] 王建国摘. 新医学, 1991, 12: 633
- [11] Feutren G, et al. Lancet, 1988, II (8419): 119

白 三 烯 受 体

第二军医大学药学院药理教研室(上海 200433) 曾国钱 孙萑新 芮耀斌

白三烯(LT)是花生四烯酸(AA)的5-脂氧酶代谢产物。近年来, LT广泛的生物学活性^[1]引起人们浓厚的研究兴趣, 并取得了一定的进展。但LT在体内确切的作用机制迄今尚未完全阐明。日益积累的证据表明它们的作用很可能是通过特异的受体而实现的。这些证据包括: 1. 在极低的浓度(通常为纳摩尔浓度)时便可诱发反应^[2]; 2. 在许多组织量效关系很明显^[2]; 3. 有显著的组织特异性^[3]; 4. 有显著的立体结构特异性^[3]; 5. 作用能被化合物FPL55712特异性地阻断^[4]。近年来, 由于LT化学合成的成功及放射配基结合法的应用使白三烯受体的研究获得了前所未有的进展, 本文仅就LTC₄, D₄和E₄受体的研究情况作一简单综述。

一、LT受体的亚细胞定位、类型及分布

迄今为止的大部分实验资料表明LT, 受体位于细胞质膜上; 也有实验表明细胞内有LT受体存在, 但仅限于胞浆内的细胞器如溶酶体、线粒体膜上^[5]。白三烯具有不同类型的受体。Krell等^[2]发现FPL55712能拮抗LTD₄引起的豚鼠肺实质条的反应, 但不能阻断LTC₄在同一器官上引起的反应, 说明LTC₄与LTD₄的受体是不一样的。Mong等^[6]证明豚鼠肺膜上有特异的LTE₄受体。LTE₄还很容易与LTD₄受体结合^[4, 7]。放射配基结合实验与药理学观察完全一致^[8, 9], 总而言之, 实验表明每一种LT都有自己特异的受体。LT受体的分布也是十分广泛的, 中枢或外周均有LT受体的存在^[10]。脑组织