

诺酮类药物具有一定抗药性外,其它抗生素如头孢立新(50mg/ml)、交沙霉素(30mg/ml)、红霉素(30mg/ml)、氯洁霉素(16mg/ml)、氨苄青霉素(12.5mg/ml)、羟氨苄青霉素(40mg/ml)、多粘菌素E(甲磺酸钠10万单位/ml)、盐酸土霉素(4mg/ml)、头孢拉定(5mg/ml)很难使酪酸菌芽孢受到影响。这同国内临床应用的几种肠道微生物活性剂服用期间不得与其它抗生素并用而影响疗效有特殊优势。

(五)拮抗、抑制性 酪酸在抑制肠内腐败菌、食物中毒菌及其它病原菌增殖的同时,还能抑制氨、吲哚、硫化氢等有害物质的产生。

(六)安全性 酪酸菌在肠道大量增殖,但不会由肠道壁进入血液,更不会经血液进入其它器官。由于它不是分解蛋白质的菌类,故不会产生氨、硫化氢等有害物质,只起抑制作用。口服后不会引起中毒症状和器官病理变化。

三、药理作用

由上所述,本品的药理作用主要为:能产生双歧杆菌,乳酸菌发育促进因子;直接补充有益菌群(酪酸菌),维持肠道菌群生态平衡;

能拮抗肠道致病菌,抑制有害物质吲哚、硫化氢等的产生;调整肠道菌群紊乱,改善微生态平衡环境;促进维生素B₁、B₂、B₆、K和叶酸等的合成,补充氨基酸和微量元素;减少肠道内毒素来源,降低血中内毒素水平;增强巨噬细胞的吞噬作用和肠道内免疫球蛋白A,提高人体免疫功能;构筑肠粘膜生物学屏障,增强体内屏障功能;不能透过肠粘膜,不进入血液循环,即使长期服用,也无明显毒副作用。

四、临床应用

酪酸菌(宫入菌)制剂商品名米雅(米雅BM颗粒剂),经半个多世纪的临床应用证明,主要用于改善肠内菌群异常引起各种症状,如肠功能紊乱,婴幼儿及少年保健用药,包括急慢性肠炎、消化不良、肠内异常发酵、内毒素中毒、腹胀腹泻,以及各种肝病、癌症患者等发生肠道症状的辅助治疗。

国产(分装)市售米雅颗粒剂每小袋1g中含酪酸菌(宫入菌)40mg(0.5g/袋则含酪酸菌20mg),呈白色至浅灰白色细颗粒,有特异性嗅味,味甜,一般成人每日剂量为1.5~3g,分3次加入温开水或饮料中服用。按年龄、症状可适当增减剂量。

抗糖尿病新药—胰高血糖素类肽-1的研究进展

陈磊 洪永福*

(解放军第94医院 南昌 330002)

摘要 胰高血糖素类肽-1是一种抗非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)新药,它以其独特的作用机理及良好的临床疗效而成为人们研究的热点。本文对它的作用机理以及动物研究,临床应用作一综述。

关键词 胰高血糖素类肽-1:依赖型糖尿病;药物治疗

人们发现:口服葡萄糖可使血中胰岛素水平升高,但静注葡萄糖却无此作用。实验

证明这是由于受食物刺激,肠分泌的某些激素进入血液后促进β细胞分泌胰岛素所致。这类肠激素种类很多,但主要的有两种:胃抑制肽(Gastric inhibitory peptide or glucose-de

* 第二军医大学药学院

pendent insulintropic polypeptide, 简称 GIP) 和胰高血糖素类肽-1 (Glucagon-like peptide, 简称 GLP-1) 的肠泌素形式: GLP-1(7-37) 或 GLP-1(7-36)amide, 其中 GLP-1 肠泌素活性更大。近年来人们使用 GLP-1 治疗 NIDDM, 取得了很大的进展, 本文将介绍 GLP-1 的作用机理及其研究进展。

一、生物作用

GLP-1 是由早期高血糖素前体 (Preproglucagon) 在肠中发生蛋白水解的产物, 它是一种由 30 个氨基酸组成的肽。它的生物作用是: (1) 促进胰岛素分泌作用 (有效浓度为 1-10pM), 此作用是葡萄糖依赖型的, 其机理^[1]是: 在 β 细胞中, 葡萄糖通过葡萄糖载体 GLUT2 进入细胞, 在葡萄糖激酶作用下磷酸化并进一步代谢, 生成 ATP, 造成 ATP:ADP 比率发生改变, 致使 ATP 依赖性 K^+ 通道关闭, 细胞膜去极化, Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 内流, 膜两边产生势差, 促进细胞分泌胰岛素。而 GLP-1 与受体结合后, 可促进细胞内 cAMP 生成 (可能通过激活腺嘌呤酸环化酶 (adenyl cyclase)), 从而激活 cAMP 依赖型蛋白激酶 (蛋白激酶 A)。蛋白激酶通过磷酸化作用可增强葡萄糖促胰岛素分泌作用, 如促进葡萄糖吸收, 促进 ATP 依赖型的 K^+ 通道对葡萄糖的反应, 增强细胞对 Ca^{2+} 敏感性, 使 Ca^{2+} 通道活性增加, 并促使细胞分泌“器官”分泌胰岛素。在 β 细胞中, GLP-1 还可以促进胰岛素基因转录以及使胰岛素在分泌颗粒中累积, 利于胰岛素分泌。(2) GLP-1 可抑制高血糖素分泌, 抑制肝糖产量。(3) GLP-1 可强有力的抑制胃肠道分泌和蠕动, 这可能是它与大脑受体结合后产生的作用^[2]。在小鼠脂肪组织中可促进脂肪酸合成^[3]。

在 NIDDM 患者中, 肠促胰素的功能减弱, 主要是因为 β 细胞对这些激素的敏感性下降。从而 β 细胞分泌胰岛素减少。

二、动物实验研究

在体外活体组织实验中, 低浓度 GLP-1 (1-10pM) 有葡萄糖依赖型促胰岛素分泌作用, 高浓度 GLP-1 活性反而下降。DIANE M 等报道^[4]: 在 1h 内, 把 GLP-1 以 5p mol/min·kg 静脉滴注入小鼠中, 使饱食和空腹小鼠的血中胰岛素水平迅速提高 (饱食鼠: 41 升至 56 μ U/ml, 空腹鼠: 17 升至 29 μ U/ml, $P < 0.05$)。在饱食鼠中, 葡萄糖含量下降 (由 7.2mM 降至 5.8mM, $P < 0.05$) 此外, 以同样速度静注, 同时加上适量葡萄糖, 使血糖水平维持在 11~17mM, 静注 1h, 结果比起只输葡萄糖的小鼠, 胰岛素水平高出 2 倍。把 GLP-1 以 5pmol/min·kg 静注 6h, 同时葡萄糖水平持续上升 (由 104 μ U/ml 上升到 217 μ U/ml), 表明机体对 GLP-1 的敏感性没有减弱。将 GLP-1 以 15p mol/min·kg 输注 5d, 胰岛素水平稍有上升, 但葡萄糖水平不变。使血糖维持 11mM, 持续输注 GLP-1 5d, 比对照组小鼠: 胰岛素含量上升 50% 以上。慢性 GLP-1 治疗不影响食物吸收以及胰的胰岛素含量。此实验表明: GLP-1 的促胰岛素分泌作用是葡萄糖依赖型的, 在持续输注情况下, 其活性可持续几小时甚至几天不变。

三、临床应用

临床实验表明, 在病人中, GLP-1 的活性降低, 但是输注 GLP-1 仍可以刺激餐后胰岛素分泌, 减少高血糖素释放, 增加葡萄糖的除去。

Gutniak MK 等报导^[5]: 给磺酰类药物治疗失败的患者在腹部或臀部皮下注射 GLP-1 (25n mol, 用标准的深度和速度, 在饭前 5min) 结果: 在对照组, 病人在饭后血糖升高, 而在腹部注射组, GLP-1 不仅阻止了病人饭后血糖升高, 而且明显的降低血糖浓度, 在注射后大约 25min, 血糖浓度降到最低点。注射后 10~15min, C-肽和胰岛素水平快速上升, GLP-1 的作用是短暂的, 在饭后 45min, 实验组和对照组的胰岛素和 C-肽水

平几乎完全一致。在注射后 35~65min, 高血糖素的浓度明显下降。GLP-1 的浓度在注射后 30min 内由 10pM 增至 70pM。然后快速下降, 至 95min 为 25pM, 215min 回到基础水平。臀部注射与腹部注射对葡萄糖、胰岛素、C-肽和高血糖素水平的影响差不多。此实验表明: GLP-1 在皮下注射可被快速吸收。肥胖型患者饭前注射可明显的降低血糖。同时, 由于 GLP-1 降血糖作用是糖依赖型的, 故不会引起低血糖。Qualmann-c 等报导^[6]: 在 7 名健康自愿者身上, 用 GLP-1 以 0.3, 0.9, 2.7p mol/kg·min 静脉输注各 30min。结果发现: 尽管血中 GLP-1 浓度随着剂量增加而升高, 但几乎没有促进胰岛素分泌, 高血糖素水平稍有下降, 血糖浓度有所下降, 但没有进入低血糖的浓度范围。此实验表明: GLP-1 不会引起低血糖, 可较安全地用于治疗。

GLP-1 可抑制胃肠道蠕动和分泌, 延长胃排空时间, 该副作用可通过快速减敏法、减少剂量或药物治疗来克服, 使之不干扰治疗^[7]。此外, GLP-1 作用期短也限制了其在临床上的应用。

尽管存在一些潜在的限制, 但是 GLP-1 的葡萄糖依赖性促胰岛素分泌作用及其恢复 NIDDM 患者正常血糖平衡的能力已引起人们极大的兴趣, 使得该药成为一种极有希望的治疗, 同时对研制新型的抗糖尿病药物也有重要意义。

参考文献

- [1] Thorens, B. et al. *Diabetes*, 1993, 42(9): 1219
- [2] Holst, J. J. *Gastroenterology*, 1994, 107(6): 1848
- [3] Oben, J. et al. *J. Endocrinol*, 1991, 130: 267
- [4] Diane, M. et al. *Diabetes*, 1994, Suppl 1: 497
- [5] Gutniak, M. K. et al. *Diabetes care*, 1994, 17(4): 1039
- [6] Qualmann, C. et al. *Acta Diabetol*, 1995, 32(1): 13
- [7] Willams, B. et al. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 1996, 81(1):

327

立克菌星在烧伤感染中的应用

仲 伊 顾春林* 周济宏**

(深圳南方医疗研究中心 深圳 518029)

摘要 立克菌星系半合成的氨基糖甙类抗生素, 通过对烧伤创面多元耐药菌株的抗菌活性及对败血症患者的治疗, 证实立克菌星对耐庆大霉素菌株及耐 β -内酰胺类的耐药金黄色葡萄球菌均有强大的抗菌活性, 且无明显的耳、肾毒性、很有临床使用价值。

关键词 β -内酰胺酶类; 药物耐受性; 烧伤

硫酸乙基西梭霉素即立克菌星是一种水溶性、半合成氨基糖甙类抗生素, 于 1976 年首次报道, 本药具有广谱抗菌作用, 特别对庆大霉素及金黄色葡萄球菌的耐药菌株有抗菌活性, 且无明显的耳、肾毒性, 经我科临床应用, 确实有许多优点。

一、材料和方法

细菌株来源: 我科 40 例烧伤患者创面中

分离而获得 6 种细菌, 并加以实验室培养, 用低长扩散法敏感试验测定抑菌圈直径, 如果抑菌圈直径 $\geq 12\text{mm}$ 即可认为敏感。并选择其中的 5 例患者, 其中 2 例为金黄色葡萄球菌败血症, 3 例为绿脓杆菌性败血症, 按 5mg/kg 静脉滴注一次给药, 用药 1wk, 重新行血培养, 无细菌者均为有效。

二、结果

见表 1、表 2。

临床应用静脉滴注治疗立克菌星的败血

* 南京炮兵学院医院

** 南京军区总医院