

37mg/公斤/日的剂量证明是有效的,而且在此剂量范围内耐受良好。

450~750mg吡丙芬与75~125mg消炎痛治疗强直性关节炎的比较试验中,消炎痛的结果是更令人印象深刻。治疗同一病症的另一项试验则表明应用吡丙芬1000mg/日较之消炎痛125mg/日会得到更好的结果,而後者的中枢神经系统作用就更为常见。

对那些患有颈椎或腰椎骨关节炎的患者,吡丙芬600mg/日和消炎痛75mg/日对症状的改善程度效果相同。采用吡丙芬有略多的病人出现胃肠道反应,而消炎痛则产生3倍之多的中枢神经系统作用。吡丙芬800mg/日用于治疗腰椎骨关节炎,其效果优于苏灵大(Sulindac)400mg/日,两种药物的副作用发生率则相似。在比较吡丙芬600mg/日与布洛芬1200mg/日的两次试验中,吡丙芬治疗髌或膝关节炎的研究评价较好,而布洛芬用于腰骨关节炎较好。吡丙芬800mg/日和萘普生500mg/日治疗髌骨关节炎的效果类似。

在一项公开的研究中,每12小时肌注400mg的吡丙芬对于急性痛风能迅速地产生明显的反应。这些优良的结果曾与保太松的疗效也作了比较,而且并无副作用发生。

二、吡丙芬的副作用范围与其他非甾体镇痛消炎药相似

吡丙芬禁用于胃及十二指肠溃疡、严重肝疾患、对吡丙芬过敏和气喘。有胃肠道症状、消化性溃疡、大便隐血或心脏或肾功能严重受损伤病史的病人在接受治疗时要密切观察。长期肝功能失调是撤药的一个指征。对那些凝血功能不正常的病人、应用抗凝剂或有出血倾向应注意。怀孕期的头三个月和哺乳期不宜使用吡丙芬。当吡丙芬与其它蛋白结合率高药物合用亦须谨慎。正如其它非甾体镇痛消炎药一样可发生胃肠道副作用。曾有报道长期用药可形成消化性溃疡。偶然的轻度可逆性药疹也有报道。

[Inpharma《国际药物文献摘要》, No.442:16~18, 1984(英文)]

费逸明译 张紫洞校

氯化糖类会成为未来的男用避孕药吗?

Heinrich Koch (奥地利,维也纳大学药物化学研究所)

迄今使用避孕药在实践上得到成功的只有女性。在逻辑上调换一种办法,对男性采用抗生育处理,虽然常常讨论过,但却没有付之实现。不过有一些半合成糖类衍生物正在制造出来,它们就是有效的、无毒的与可逆性的精子发生抑制剂。

用干扰激素调节来阻碍卵巢周期的办法虽然有效,但随着体内激素失去平衡,常需承担严重副作用的风险。对妇女来讲,不良的症状是相当重的,甚至会受到生命威胁(如高血压、癌症等),日后当中断用药还可能波及后代。因此通过男方来实现家庭计划生育,似乎更为合理,并且可能成为未来节育的良好措施。

在葡萄糖与蔗糖以及其他来自自然界或合成的单糖、低聚糖和有关的糖醇类分子上替代某些羟基,原来是为了寻找新的、更强力的合成甜味剂而

进行的工作。想通过氯化作用,给碳水化合物得到一个较高的亲脂性,从而增加味觉受体的结合力,借以增强甜味效果。确实经证明。蔗糖每个分子代入1~5个氯原子组成的氯化蔗糖,甜味能比蔗糖增加2~4000倍。

然而,当进行毒理学评价时带来了一个不希望的副作用,其中有些化合物能抑制精子活性而强烈地阻碍男性生育能力,不过这是完全可逆的,一旦停止给药,生育能力可以得到恢复。正由于这点,人们对这些化合物的注意力就从甜味剂上转移到作为有潜在性的抗生育药物方向。现在研究焦点主要集中在两个化合物:6-氯-6-脱氧葡萄糖(6-CDG)与6,6'-二氯-6,6'-二脱氧-β-D-呋喃果糖酐-α-D-吡喃葡萄糖甙(6,6'-dichloro 6,6 dideoxy-β-D-fructofuramoryl

α -D-glucofyaneside, 简称 6,6'-DCDS), 后者为一蔗糖衍生物。

剂量范围

雄性大大鼠维持不育的阈剂量经证明 6-CDG 是 $24\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$ 和 6,6'-DCDS 是 $91\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$; 两者都用口灌法给药。大鼠在给药 5 天后即会不育, 如每天给与相同剂量, 则不育至少维持 8 周。停药后生育能力恢复。用卤化糖类给药后的雄性大鼠继续产生正常数量的精子, 与雌鼠交配次数与对照组相同。睾丸及其附属器官重量不变。由于对精子形成与性欲都没有影响, 可以推测功能性雄激素状态也维持不变。另一方面, 当一些节育效果不完全的雄鼠与雌鼠交配所生育出来的鼠仔是正常。6-CDG 给药后对雌性大鼠的生育力或生殖行为都无影响。

作用机理

氯化糖类的作用机理是建立在精子中碳水化合物代谢的一种相互作用的基础上而不是干扰激素的正常状态。给药动物的精子不能代谢葡萄糖, 因此不能产生为精子活动或别种对生育重要的过程所需的代谢能量。

在糖酵解途径中起抑制作用的主要位置是在甘油醛-3-磷酸脱氢酶上面。这种酶的活力经证明在用 6-CDG 给药大鼠的精子中, 比对照组要迟钝得多。同样, 其中磷酸丙糖异构酶的比活性也大为降低, 而已糖激酶与乳酸脱氢酶的活力降低虽小但有统计意义的降低; 不过, 通过此途径的主要阻碍据信是甘油醛-3-磷酸脱氢酶的作用。严格地讲, 氯化糖类作用的唯一部位是在精子中的糖酵解作用, 后者的受抑制最能说明产生不育效果的原因。化合物用它作为靶区进行选择性的攻击而导致暂时性不育是有其独特性的。

6-CDG 以 $240\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$ 的剂量给大鼠喂药, 在肝、脑、肾及隔膜上进行的葡萄糖糖化作用与对照组相同, 仅在细精管中有所减弱。虽然该酶在精子中的活性显著下降, 但肝、脑、睾丸或肌肉中甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性变化不大。

当用 6-CDG 与葡萄糖作底物与大鼠精子一起培养时, 腺嘌呤核苷酸浓度迅速下降。但当底物换用丙酮酸盐与乳酸盐, 则腺嘌呤核苷酸没有前者损失的那样迅速。这也指出了 6-CDG 与葡萄糖的利用及能量的产生存在一种特殊的相互关系。

毒性

6-CDG 的急性中毒 ($\text{LD}_{50} > 16\text{gkg}^{-1}$) 是

低的。本品虽剂量高至 $240\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$, 大鼠耐受性仍很好, 但当剂量再高到 480 或 $1200\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$ 时, 在输出管中形成精子囊肿。小鼠与狨猴 (marmosets) 当低剂量时不出现有害副作用, 高剂量时 ($240 \sim 280\text{mgkg}^{-1}\text{天}^{-1}$) 产生后肢麻痹。组织学观察表明在中枢神经系统灰质的某一特区产生空泡损害, 引起程度不同的劳动力丧失。星形细胞最先受到影响, 随后牵连神经细胞。受损位置相应地紧接在高糖利用区。

6,6'-DCDS 与葡萄糖相似, 能经简易过程通过血脑屏障, 由于它的高度亲脂性, 流通速度高过葡萄糖二倍。这与葡萄糖的输送模式一致, 在输送蛋白质上有一个疏水性位置, 刚处于或接近结合的葡萄糖的第 6 位上。不过, 现在还不清楚, 是否由于 6,6'-DCDS 的这种较快流入速度而导致脑中葡萄糖的耗尽, 这至少也是部分的形成上述损伤的原因之一。

代谢

6,6'-DCDS 或 6-CDG 在体外对公羊或大鼠的精子没有直接影响。因此, 可能本药在体内代谢成一个活性中间体。业已表明氯化脱氧糖类容易脱氯, 最终代谢为 CO_2 。有些证明显示卤化糖类能转化成为 R(3) 氯乳醛 (R-(3)-Chlorolactaldehyde), 后者被认为是 α -氯代醇的一个活性代谢物, 具有相似节育性能, 但毒性更高。无论如何这很值得进一步研究, 因为这个未知的活性代谢物对精子攻击呈现很好的选择性能, 它本身或合适衍生物可能成为理想的男用避孕药。

在所有现在或可见的将来使用的、不带有有害副作用的节育方法中, 卤化糖这一新类看来是最有发展前途的。如这些化合物长期使用的安全性能证明同样令人满意, 则第一种“男用避孕丸”就有可能在下一个年代末成为现实。即使 6-CDG 与 6,6'-DCDS 的毒性还嫌过高而无法用于人类避孕, 但继续研究的方向是对头的, 因为去找寻毒性较低但功效相仿的化合物作为男用避孕药终究是一桩极有价值的大事。

[Pharmacy International January
《国际药学杂志》, 4 (1) : 1~3,
1983 (英文)]

吕秉森译 顾钰生校 张紫洞审