

钙拮抗剂能延长缺血或缺氧心肌的存活时间,近来有人提出可作为心脏外科时心脏麻醉液(Cardioplegic solutions)的辅助剂^(9,12)。

四、治疗前景

五十多年来病理学强调动脉脂质特别是胆固醇在动脉粥样硬化病因学中的决定作用,而对伴随的钙质沉积认为是第二重要的因素。但在发现钙超负荷为心肌坏死的主要原因后,动脉壁 Ca^{2+} 蓄积为不可忽视的因素已无怀疑。实验表明给大鼠Vit.D₃或二氢速甾醇(AT₁₀)在几天内引起血管的改变非常类似于人monckberg's型钙化的动脉硬化,钙质沉积特别影响平滑肌和弹性纤维,电镜显示矿物质化的弹性纤维,钙超负荷的线粒体,此外,动脉内膜严重受损,壁微血栓形成。口服或皮下注射一些钙拮抗剂保护动脉壁免受VitD₃引起的钙质沉积。

血管钙质沉积是衰老的结果。人动脉硬化过程反映在钙量逐渐蓄积,而镁量变化不明显。糖尿病和重度吸烟者动脉钙负荷明显加速。钙拮抗剂可延迟钙依赖的动脉硬化过程,可能作为抗动脉硬化药物,此方面的应用必将为心血管研究最吸引人的课题之一⁽¹⁰⁾。

钙拮抗剂在其它方面的应用可能性包括雷诺氏症、偏头痛预防、肺性高血压、主动脉瓣闭锁不全、心脏搭桥手术、外周血管病、脑缺血、心肌肥厚,此外非血管性疾病包括哮喘、食道运动紊乱、痛经和早产⁽³⁾。

寻找新的更有效的钙拮抗剂为今后基础和临床的一个新的研究方向,纯化和分离 Ca^{2+} 通道蛋白并能结合基因工程技术搞清

其组成,将会从根本上改变目前许多治疗概念,钙通道药理学研究已给高血压、冠心病等许多疾患的病因学以新的启示,预计不久将会有新的突破。

主要参考文献

- [1] Antonaccio MJ: Cardiovascular Pharmacology. 2ed. New York Raven Press. 415~452, 1984
- [2] Janis RA, et al: J. Med. Chemistry. 26(6): 775, 1983
- [3] Schneck DW: Rational Drug Therapy, 19(5): 1, 1985
- [4] Opie LH: Pharmac. Ther, 25: 271, 1984
- [5] 刘景生等: 生理科学进展, 16(2): 130, 1985
- [6] Cauvin C: Ann. Rew. Pharmacol. Toxicol, 23: 373, 1983
- [7] Godfraind T: Advances in Pharmacology and Therapeutics II. vol. 3 Cardio-Renal and Cell Pharmacology. New York. Pergamon Press, P. 83-138, 1982
- [8] Katz A: Am. J. Cardiology, 55(3): 2B, 214B, 1985
- [9] Fleckenstein-Grün G et al: Trends in Pharmacological Science 5(7): 283, 1984
- [10] Goodman and Gillman: The Pharmacological basis of Therapeutics, 7th, New York, Macmillan Publishing Co., P. 815, 1985
- [11] Schwartz A. et al: Am. J. Cardiology, 55(7): 3C, 1985
- [12] Zsoter TT. et al: Drugs, 25(2): 93, 1983

头孢贝新(Cephabacine): 来自细菌的新头孢烯抗生素

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

头孢菌素抗生素的活性核是一个典型的肽核(7-氨基头孢霉烷酸), 类似于青霉

素族的6-氨基青霉烷酸。抗生素的这两类基团的相似作用在于抑制转肽酶, 阻止细菌

细胞壁的粘肽交联的形成，而两者都可能受 β -内酰胺酶（由某些细菌产生）的影响，使抗生素迅速失活。头孢菌素类和青霉素类对多种细菌（主要对革兰氏阳性菌）的广谱活性已为大家所熟知，但这两类抗生素中的许多成员间的活性还是有差异的。

迄今为止，头孢菌素抗生素据信全是真菌的代谢产物，但最近发现的带有非同寻常的侧链的崭新类型的头孢烯抗生素（称为头孢贝新Cephacene），似乎从天然资源中寻找 β -内酰胺抗生素开创了一个新纪元。这些头孢贝新是一组从土壤和植物样本中分离出的革兰氏阴性细菌的正常代谢产物，并具有分类学的特点，分别定名为 *Lysobacter lactamgenus* 和 *Xanthomonas lactamgena*。从这些特种菌株中衍生得到的化合物分别定名为 YK—90，YK—278 和 YK—280。

迄今为止，至少有15种的新抗生素的成分已从上述三种菌株的培养基中分离出来。抗生素使用阳离子交换树脂、活性炭、多孔树脂以及葡聚糖凝胶的柱层析法纯化，并用制备逆相高效层析法进行分离。其结构除采用分解法研究外，主要用光谱分析和氨基酸分析来阐明。这些具有7-甲酰胺基的化合物称为头孢贝新 F_{1-} ，而那些具有7-氢的化合物称为头孢贝新 H_{1-} 。

此类新型抗生素的抗菌谱、对 β -内酰胺酶的稳定性以及作用方式已作了全面研究。这些新型头孢烯衍生物中，至少有一些衍生物的最显著特征是对 β -内酰胺酶引起的失活作用具有很强的抵抗力，由于这种不平常的稳定性，它们较之传统的头孢菌素类和青霉素类对病原菌具有更强的活性。F型头孢贝新显示对多种细菌（包括产生 β -内酰胺酶的临床分离菌和厌氧菌）有抗菌活性，然而H型头孢贝新对革兰氏阳性菌较F型有更强的活性，但对产生 β -内酰胺酶的革兰氏阴性菌无作用。

对于产生 β -内酰胺酶的细菌，其抗菌活性可采用常规的琼脂稀释法和Mueller-Hinton培养基分析法测定。经对16种细菌最低抑菌浓度观察，其抑菌范围为0.18~100 μ g/ml不等，包括如大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌和金葡菌，而对22种产生 β -内酰胺酶的菌株观察，其最低抑菌浓度范围在小于0.01 μ g/ml和大于100 μ g/ml之间波动。

稳定性研究表明：F类头孢贝新对各种类型 β -内酰胺酶引起的水解有很强的抵抗力。测定 β -内酰胺酶水解速率，或可采用分光光度法测定光密度的降低，或者在抗药性菌株中用微生物学方法测定。以苄青霉素（青霉素酶）或头孢菌素（头孢菌素酶）的水解速率作为100来表示水解的相对速率，那么头孢贝新的稳定性约在0.01~40范围之间。F-型头孢贝新对普通变形杆菌头孢菌素酶也具有强烈的抑制性，其 IC_{50} 在0.56~1.4 μ g/ml。这个特性由7-甲酰胺取代基引起是很清楚的，因为H型不具备这种可比拟的稳定性。

曾用大肠杆菌和枯草杆菌作为试验菌来检验头孢贝新的作用方式。本抗生素可阻止细胞壁的肽糖合成，因此对细菌可发挥出很强的溶解活性。头孢贝新 F_{1-} 型阻止大肠杆菌肽糖合成方面较 H_{1-} 型作用更强些，但对枯草杆菌的作用不太强，这种关系与其抗菌活性相对应。

头孢贝新 F_{1-} 型对大肠杆菌和枯草杆菌中的青霉素-结合蛋白也有着很高的亲和力，这就证明每个抗生素间对此类靶细菌也存在着特殊的亲和力。抑制50%枯草杆菌的 [^{14}C]-苄青霉素结合需要的浓度与其对此类细菌的最低抑菌浓度相一致。

本抗生素在活体内的保护疗效已用大肠杆菌混悬液感染（腹膜内注射）的小鼠作了试验。感染后立即皮下给予试验剂量的抗生素。半数有效量 (ED_{50}) 值按5天后存活率计算分别为：F类为12.5~18.2mg/kg，

H型为9.9~25.0mg/kg。

虽然现在还没有可利用的临床研究报告,但根据上述引用的结果可以得出结论:它不仅是一种具有独特化学结构的头孢烯抗生素的新家族,而且一定能在不久的将来成

为治疗上有价值的抗生素药物。

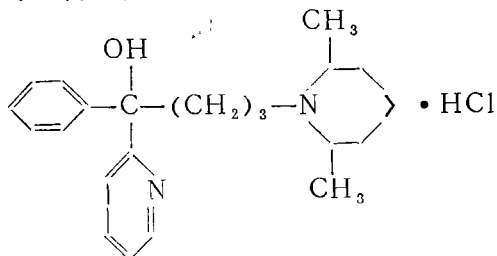
[International pharmacy 《国际药
学》, 7 (3) : 55~56, 1986 (英文)]

张 钧译 张紫洞校

抗心律失常药: 吡美诺

Reier, M. J 等

盐酸吡美诺 (Pirmenol) 是一种吡啶
甲醇衍生物, 其化学结构式:



在狗心脏分离出的浦肯野氏纤维实验中, 观察到吡美诺是有抑制最大的O相除极上升速率, 降低动作电位振幅, 并减慢传导速度。50%再极化时测定的动作电位持续时间缩短, 但在整个再极化时的动作电位持续时间有效不应期则延长。因此吡美诺具有类似I型药(“奎尼丁样”)和利多卡因的双重作用。当细胞外钾浓度变化在4~6 mM之间, 吡美诺的这些作用并不受影响。本品的作用不决定于钾浓度已在体内中证实。此药还可降低狗的浦肯野氏纤维的自动性。在用巴比妥盐麻醉狗的实验中, 本品能增高正常和缺血心肌的室颤阈值, 且用药后不影响电复律。对动物用于本品大剂量可使心率适当增快, 缩短A—H间期, 并减慢结下和室内传导。

本品具有直接负性肌收缩能作用, 似乎比其他抗心律失常药要弱。可能因对血管平滑肌无作用, 而且也无 α 或 β 阻滞作用的迹象。此药确实具有一种抗胆碱能作用, 但与同剂量的双异丙吡胺或奎尼丁比较要小些。

药物动力学

吡美诺可静注、肌注或口服。对人体快速静脉注射之后, 通过两室药物动力学的描述本品从血浆消失。开始血浆的药物浓度迅速下降, 其半衰期为10分钟(范围4~20分钟), 这反映了从血浆到组织的再分布。本品86%与血浆蛋白结合。其代谢过程不完全清楚。消除半衰期约8小时(范围4~17小时)。原形药物的肾清除率为全部药物消除量的30~50%。肾清除率与肌酐清除率关系不大, 但超过肾小球滤过率, 可以认为是主动性或与pH有关的肾小管排泄。非肾清除的部份可以设想先通过肝脏代谢和粪便排泄。初步资料表明在部分患者中, 口服本品后出现肠肝再循环。

稳态的治疗血浆浓度可迅速地达到, 并用输注给药加以维持, 这包括首先给予大剂量(50毫克2分钟内), 然后快速负荷性的静滴(2.5毫克/分经1小时), 继而用0.25毫克/分维持。在快速负荷性静滴时, 本品的血浆浓度平均为 $2.43 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ (范围1.2~3.5 $\mu\text{g/ml}$)。在静滴维持量时, 每个受试者血浆浓度几乎保持恒定, 在 $0.94 \sim 2.75 \mu\text{g/ml}$ (平均为 $1.66 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$)之间变化。

口服后吸收迅速(给药后30分钟达到高峰浓度)且几乎完全; 生物利用度平均为83%。显然无首过作用。消除半衰期与静脉给药法相类似。