

表3 头发再生的类型

终毛头发.....	16	完生再生.....	21
仅有柔毛头发.....	3	不均称再生.....	2
中间头发.....	3	治疗部位外再生.....	3

### 讨 论

治疗斑秃有许多方法，但大多有不良反应或仅仅再生的是柔毛，故在美容上很差。故仅是一度好转而只有停止治疗。

本试验结果表明，外用长压定能使相当比例的斑秃患者的头发再生。尽管只有16名美容后较好，然而26名中的21名病人已证明有一定疗效。与其它多数疗法相比，外用长压定是相当无毒的，容易使用，不会产生任何局部或全身的副作用。治疗的病人也未出现脉搏率和血压的改变或任何皮肤副作用。

长压定与氯甲苯噻嗪引起的多毛症极为相似，虽然两者化学结构毫无关联，但都能阻碍血管平滑肌细胞膜对钙的吸收，两者均为有效的血管扩张剂，主要作用于全身小动脉，对静脉血管作用很小，从而降低小动脉的阻力，减轻心脏的后负荷，于是增加血流量。Burton 认为，皮肤血流增多是多毛症的原因，而且使用长压定的确明显地增加皮肤血流量。

虽然，将外用长压定产生头发再生的机理归因于血管扩张的机理易于接受，但外用三硝酸甘油对照研究来治疗秃发却没有成

功，据认为需要的是小动脉扩张而不是小静脉扩张。远离治疗处的毛发生长（3名患者的眉毛和睫毛）也许由于长压定吸收后的全身作用，但外用2，4-二硝基氯苯和报春花致敏（Primula Sensitisation）治疗斑秃患者也观察到类似现象。在使用长压定期间，由于血浆睾丸酮、尿中氢甾和甾酮的含量正常，故激素似乎不是多毛症的起因。因此可排除雄激素的刺激。

虽说对斑秃病人应用局部长压定可引起新发的生长没有什么怀疑，但对严重和广泛性秃发则效果较差，对全身脱毛和全秃可能无效。现阶段还不能说长压定的治疗对最终预后的影响。少数治疗后的活检表明，尽管有毛发再生，斑秃仍处于活动状态。只有时间才能证明这种治疗斑秃法是否有效、何时头发的再生能保持住而治疗可以停止。尽管如此，外用长压定至少有两个优点：第一，显然能诱使头发再生，那怕是暂时的作用也能使斑秃病人得到一种有效的权益措施。第二，本法看来相当安全，没有发现任何局部的或全身的副作用。

（参考文献13篇略）

[Br. Med. J. 《英国医学杂志》，287：  
1015~1017，1983（英文）]

张成检译 彭国民 于连生校 张紫洞审

## 硝酸甘油舌下片、软膏和控释制剂的血浆药物浓度及血液动力学研究

Stephen H. Curry (美国，佛罗里达大学医药学院)

约在30年前为治疗雷诺（Raynaud）病人研制了一种硝酸甘油（NG）软膏制剂，它可维持约8小时的药效。最近又开发了三种硝酸甘油经皮释放系统，这减少软膏

所带来的化妆问题，在单剂量给药后药效可达24小时。经皮吸收硝酸甘油的评价主要是一个药物动力学问题，但经此途径释放后的硝酸甘油在体液中的浓度如何，有关文献报

道十分缺乏。本文报告的是一个双盲交叉研究试验,首先给健康受试者服用一个剂量的舌下片后,再用1英寸长的一管2%NG软膏涂抹在50cm<sup>2</sup>的皮肤上和用每日释放10mg的NG皮肤膏贴在20cm<sup>2</sup>的皮肤上。分别测量NG血浆浓度(用具有热能分析仪的液相色谱[LC-TEA])、血压及脉率。

## 方 法

标准品为NG—乳糖混合物(含10%NG)。舌下片及硝酸甘油贴膏为市售品。NG软膏及与之匹配的安慰剂由软膏生产厂商提供。安慰剂贴片为我实验室自制(把膏药切成与硝酸甘油皮肤贴片一样大小供使用)。药物及安慰剂膏药在贴用期间都用绸带复盖,使之表面不易区别。分析用试剂均为最纯级的。溶剂用前经全玻璃瓶重蒸馏。

受试者为31名12至29岁的健康男性。经血液化学试验、血球计数、尿液分析、体检及病历各项筛选合格。他们无肝、肾、心血管或胃肠道疾病,不吸烟,亦非慢性酒精滥用者,也不存在滥用药物的迹象。在实验阶段禁止饮酒。但食物及其它饮料不受限制。每人服用0.4mg剂量的NG舌下片。在服药前及服药后的2, 5, 10, 15, 20和30分钟各抽取血样14ml。在服药前及服药后3, 7.5, 12.5, 17.5和25分钟测量血压及脉率。其中6个受试者取坐姿或立姿(肢体可以活动), 7个取卧姿。

在试验剂量给药至少一周后,13名候选受试者中有12人可进入研究。以下两次给药间隔至少一周:一是在20cm<sup>2</sup>的涂布区敷上预计每日释放10mg的硝酸甘油皮肤贴片和安慰剂膏药,另一是给安慰剂贴片和把一英寸长的一管2%NG软膏涂在50cm<sup>2</sup>的皮肤上。贴片保留24小时。软膏需每8小时更换一次。在应用NG之前及之后的1, 2, 4, 9, 12, 16, 22, 24及25小时通过肝素抽取血样14ml。在每次抽血前10~15分钟令受

试者取坐姿测定其血压(用脉血压计)和脉率(测腕部)。在试验期间受试者可以自由地散步、坐、卧、读书等,但是要求他们用药后16小时内需有50%时间漫步,之后可卧床睡眠6小时。每次测血压、脉率及抽血都要在受试者取坐姿5~10分钟平稳后进行。软膏在涂用前需称重。贴片应贴在胸部左上方四分之一处。在整个研究中,三个剂量的软膏每次都要随机编好次序涂在身体的不同部位(胸的左、右下四分之一处及右上四分之一处)。每8小时末,用刮刀和纱布除去皮肤上的残存软膏。

抽血至塑料注射器内,在5秒钟内转移到一个冰浴冷却的涂有肝素化的“真空容器”管中。2分钟后(血液约冷至5℃)于室温下以2500转速离心近5分钟。立即把血浆移至一支洁净的玻璃管内冷冻备用。这些样本及质量控制样本一起以80~100个为一批,用约含40磅干冰的冰箱包装,运送到热电子公司(Thermo Electron Corporation)。最长运输时间为18小时。

NG粉剂和NG片剂用现行方法分析。NG软膏用Gelber法分析。我们用该法对使用前软管中的软膏和每8小时末从受试者皮肤上刮下来的经称重过的残余软膏进行分析。硝酸甘油皮肤贴片的NG含量测定是通过下列步骤进行的:打开每个贴片后将其浸入20ml二甲苄亚砜(DMSO),溶出贴片中的NG。二甲苄亚砜中含有0.04mg/ml对一硝基茴香醚作为高效液相色谱分析的内标物。把二甲苄亚砜、对一硝基茴香醚及贴片内容物的混合体在蒸气浴上加热5分钟,间或猛烈振摇,然后于室温下机械振摇30分钟。这样就形成了一种漂浮着凝固小球的澄清溶液。冷却后取此液一定量注入液相色谱系统,然后把产生的信号与各种浓度的NG标准溶液(0.45, 0.6, 0.75, 0.90, 1.05, 1.20, 1.35及1.50mg/ml)在DMSO/对一硝基茴香醚中产生的信号相比较。贴片的

硝酸甘油回收以100%计算,则溶液含量为1.25mg/ml。高压液相色谱条件如下:柱: Micropak MCH<sub>10</sub>C<sub>18</sub>反相;流动相: 40%甲醇水溶液;流速: 2 ml/min; 254nm紫外吸收检测。

检测血浆中的NG在液相层析—专用分析装置(LC—TEA)上进行。血浆不加热融化,取5 ml加入已知量的四硝酸季戊四醇作为内标混匀。以正戊烷提取过滤并于室温下通氮气蒸干,然后将残渣液重新溶解于50 $\mu$ l流动相中,取20 $\mu$ l注入液相系统。柱(0.5 $\times$ 250mm)填充5 $\mu$ M的氰基键合相;流动相:异辛烷、二氯甲烷及甲醇(75:20:5);流速1.5ml/分钟。

### 结 果

基准物含NG 9.16% (8.99~9.25%, n = 4),标准水溶液依此配制。软膏平均含量2.01%。硝酸甘油皮肤贴片含量25.02mg。将已稀释的NG标准液重复进样,变异系数0.1ng为11%,10ng为1.7%。血浆提取峰值浓度在0~10ng/ml成一直线校准图。日内变异系数:0.2ng/ml为7.7%,1.0ng/ml为10.9%。每日都需对标准液进行标定。每批为10个已知浓度的样品。峰浓度近于实测浓度(峰0.1ng/ml;均值为0.085ng/ml)。取受试者服药前的新鲜血液,抽取后几秒钟内与NG混合,制成1.0ng/ml浓度的样本。模拟测定条件处理,最大分解率为17%。证明塑料注射器与NG间并无相互作用。

舌下给药仅2.5分钟后,在血中就可测到NG。20或30分钟后,几乎不能测到NG。在此时限间正如报告的那样平均血浓度最高可达到1.21ng/ml。在使用硝酸甘油皮肤贴片后1~24小时呈现稳态形式。给药后4小时平均最大血浆浓度为0.29ng/ml。最大值可达0.68ng/ml,整体均值为0.21ng/ml。用药后1~22小时个体最大值出现波动,大多数受试者有2个以上最大值。除去贴片一小时后血中均未检出NG。

将一管NG软膏涂于50Cm<sup>2</sup>的皮肤上,测得平均血浆浓度在首次给药后1小时达到最大值,第2次涂药后8小时为最小值。据推测第2次用药时的血浆浓度与第3次用药时相同。同样估计第3次给药后1小时与第2次给药后1小时的血浆浓度亦基本相同。12名受试者应用软膏期间的整体平均血浆浓度约为0.75ng/ml。在除去软膏后1小时,10名受试者未检出NG,但由于1名受试者的血浆浓度高达2.24mg/ml,因此均值较大。

经对我们得到的全部血浆浓度数据进行方差分析,表明软膏与贴片两个治疗组之间存在着显著差异。我们对所有与血浆浓度有关的样本进行t检验,显示出两种制剂治疗后9至22小时之间有差异。

从皮肤取下的贴片中平均NG含量为20.05mg (16.25~23.01mg),未用的贴片正常含量为25mg。因此在应用贴片中NG的平均剂量为9.9mg (7.25~11.4mg)。分析从皮肤取下的软膏残渣尚有1.29%的NG (0.8~1.74%)。除去的软膏基质平均为0.2896g (0.1034~0.5859g),而分剂量的软膏均值为0.8916g (0.7167~1.0415g)假定不计算软膏基质的透入皮肤,而是将全部NG释放至体内,则NG 24小时的软膏剂量为42.5mg。

两种制剂都可引起收缩压下降,给药后2~4小时下降最多,到16小时(软膏)和12小时(贴片)血压又恢复至原水平。软膏制剂引起的舒张压改变不明显,而贴片似乎诱发了血压升高(即在0.25, 7.75至15.75小时)。然而应当注意到软膏组起始舒张压的均值相对是低的。两种经皮吸收产品都能诱发脉率上升,在给药后4至12小时尤为突出。不论哪一种产品都不会诱发超过24小时的持续血液动力学效应。

对心血管数据作了与血液数据同样精确的方差分析,显示出受试者和两个治疗组的

某一时刻（而不是治疗组之间）存在的收缩压和脉率的差异。在受试者和贴片组各个时刻之间（而不是在受试者与软膏组或治疗组之间）的舒张压亦有差异。

### 讨 论

我们选用LC—TEA进行血浆分析是因为：（1）液相色谱法分离NG及其代谢物比气相色谱法更可靠；（2）加热会使NG部分分解；（3）虽然毛细管气相色谱可以检测在用贴片时出现的低浓度的NG，但用LC—TEA法的结果更为满意。

我们的受试者经舌下给药后测得NG血浆浓度与其他有关的报告结果相似，特别是样品的处理方法不引起NG分解。正如我们所期望的，受试者表现出收缩压降低，舒张压不变及心率增加。

贴片组NG平均剂量为9.90mg，这表明剂量比率约为 $0.020\text{mg}/\text{Cm}^2/\text{hr}$ 。这种给药速率是由于该产品的控释形成的。相反，软膏可自由地释放NG，释放取决于皮肤的渗透性。广泛认为最大渗透性为 $0.127\text{mg}/\text{Cm}^2/\text{hr}$ 。如果每隔8小时更换一次软膏，就会在 $50\text{Cm}^2$ 的皮肤上随时存留16mgNG可用，从而每日最多可释放48mg。本研究通过测定软膏残渣得出其释放均值为24~48mg/天，即约为在 $20\text{Cm}^2$ 皮肤上的硝酸甘油贴片所释放的200%到400%。

经皮释放后的血浆NG浓度可以按静滴的动力学处理。血中NG的 $t_{1/2}$ 小于10分钟；

因此，在给药50分钟内随着恒定的吸收，90%都可达到稳态。软膏组血浆浓度为贴片的200~400%，相对地软膏的释放速率也为贴片的200~400%。

不论是剂型还是皮肤影响吸收时限，NG的透过量一定是所应用的表面积的函数。我们是将1英寸的NG软膏涂布在 $50\text{Cm}^2$ 的皮肤上，如果将此量涂在较小面积的皮肤上，会产生较低的血浆浓度，可能是简单的比例关系。如果软膏的涂布表面积大到 $100\text{Cm}^2$ ，则会产生较低的血液。如果按说明书去使用软膏，那么只有贴 $40\sim 80\text{Cm}^2$ 的皮肤贴片才能得到相等的药物释放。我们尚未得出使用软膏后NG的最佳释放速率。通过静脉滴注实验发现，以 $1\text{mg}/\text{hr}$ 滴注时，血浆浓度大于 $1\text{ng}/\text{ml}$ 。按说明书使用软膏可产生与舌下给药大致相同的释放速率及血浆浓度。相对地说，贴片释放NG较差，除非所用的剂量相当高于常规剂量。此已证明静脉、舌下及软膏剂量形式的有效性，但对贴片还有疑问。

两种经皮吸收的产品导致相似的心血管系统变化，但较高的NG血液并不一定引起较大的变化，这表明我们的结果是在NG心血管效应的峰值上。还不能证明软膏与贴片在治疗心绞痛时等效。

（参考文献31篇略）

田望霓节译 贺卫东 张紫洞校

## 氨苯喋啶和肾脏

氨苯喋啶是一种保钾利尿剂，单独使用时其利尿作用较小，为此常与一种噻嗪利尿药合用。最常见的复方药是“Dyazide”（含50mg的氨苯喋啶和25mg的双氢克尿噻）。有几组接受氨苯喋啶治疗的受试者已显示出重要的异常性，因而对其广泛的使用

的适宜性持有怀疑。

Fairley等人报道了在服用氨苯喋啶的病人和志愿者身上，发现一种异常的尿沉淀，通常表明有肾实质病变。沉淀中含有大量深棕色管型，常类似于粒状管型，同时透明管型的数目在增加，其中有一些还覆盖着