

前列腺素和催产素引起的兔子宫肌活动有拮抗作用,包括分娩发动期。合并应用雌、孕激素可能使兔子宫肌对VIP的作用更为敏感,这可能是直接作用于平滑肌细胞。

(六) 调节胆碱能神经的传递 Lundberg等首先发现猫下颌腺副交感神经节后纤维兴奋时, VIP和乙酰胆碱共同释放。VIP影响唾液腺突触后细胞膜的兴奋性,可使递质乙酰胆碱和胆碱M受体的亲合力增强 10^5 倍。在突触水平可能存在两种反馈调节: (1) 由突触前胆碱M受体介导的抑制性回路,控制乙酰胆碱和VIP的释放。(2) Ach和VIP作用于突触前及突触后胆碱M受体,降低Ach的周转率,切断Ach代谢的中枢性调节时,仍能观察到唾液腺内Ach周转率的抑制。

VIP及其前体在神经元的细胞体合成,在突触前末梢释放,由胆碱能神经末梢摄取,在突触后膜降解,其降解产物可被胆碱能神经末梢摄取,重新合成VIP。

国际艾滋病会议对抗病毒药物和疫苗的研究评价

美国国立癌症研究所 Jane L. Miller

第三届国际艾滋病(AIDS)会议于1987年6月1~5日在华盛顿特区召开,会议就有关抗病毒治疗的新发现和疫苗开发的进展这两个题目进行了广泛深入的讨论。虽然会议对于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的治疗没有宣布什么主要的进展,但是会议的整体基调是乐观的。

一、抗病毒药物的发展

目前研究的重点是抗病毒药物通过抑制逆转录酶以阻断DNA系列。此类药如叠氮胸苷(AZT)及双脱氧胞嘧啶(DDC)必须在细胞内转化成三磷酸酯衍生物而发挥抗病毒作用,因此迄今此药物的耐药性尚未在细胞中检测出。在治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染中,国立癌症研究所的Broder把逆转录酶抑制剂称为“广谱抗病

后,与Ach代谢酶共同输送到神经末梢。脑组织中VIP和Ach代谢酶的亚细胞定位是相同的。最近又证实, VIP可调节Ach的生物合成。VIP可激活胆碱乙酰转移酶而其它肽无类似功能。VIP不影响乙酰辅酶A对该酶的亲和力,但明显降低胆碱的Km值,这一发现可以解释VIP增加外周神经突触胆碱积累现象。

在中枢或外周神经系统, VIP均显示出对神经一效应细胞的强大作用,它可控制局部血流并调节副交感神经传递。神经再生时,轴突内VIP合成增加,提示VIP对神经再生有一定意义。

注:本文承徐仁宝副教授评阅,特此致谢。

作者单位: (1) 中国科学院上海生物化学研究所

(2) 中国科学院上海细胞生物学研究所

(3) 中国科学院上海植物生理生态研究所

林国大 稿

毒剂”,因为它们对抗很广范围的逆转录病毒(retroviruses)有效,可能包括某些尚未鉴定的病毒。并预言今后几年将是药物化学家在这领域进行研究的重要时代。

叠氮胸苷(zidovudine, AZT): 在1986年9月结束的多中心联合进行的AZT治疗安慰剂对照临床试验中所搜集的数据也证实了上述说法。报告说根据AZT治疗早期AIDS患者和卡波济(Kaposi)肉瘤患者的

物参资料表明是有效的。加利福尼亚大学的研究人员测定病毒核心抗原的血清浓度可以估计药物对病毒侵入的某些问题,同时对抗病毒药物的评价也是有用的。Chaisson在59%患AIDS的病人和37%患AIDS相关综合征(ARC)的病人中检测出抗原。在治疗组中有59%病人开始测有抗原者,治

剂”,因为它们对抗很广范围的逆转录病毒(retroviruses)有效,可能包括某些尚未鉴定的病毒。并预言今后几年将是药物化学家在这领域进行研究的重要时代。

叠氮胸苷(zidovudine, AZT): 在1986年9月结束的多中心联合进行的AZT治疗安慰剂对照临床试验中所搜集的数据也证实了上述说法。报告说根据AZT治疗早期AIDS患者和卡波济(Kaposi)肉瘤患者的物参资料表明是有效的。加利福尼亚大学的研究人员测定病毒核心抗原的血清浓度可以估计药物对病毒侵入的某些问题,同时对抗病毒药物的评价也是有用的。Chaisson在59%患AIDS的病人和37%患AIDS相关综合征(ARC)的病人中检测出抗原。在治疗组中有59%病人开始测有抗原者,治

过程中均转为抗原阴性, 而安慰剂组的抗原浓度却很少变化。Chaisson报告, 抗原浓度降低同CD₄淋巴细胞计数增加有联系且与病情轻重有关, 他认为抗原可作为多数病人衡量抗逆转录病毒活性的标志。加州大学的Kennedy报告说, 多中心研究的初步发现AZT对患AIDS病人的痴呆具有良好的疗效。同时, 这个研究小组在最初8周里还发现一种趋势, 即安慰剂组病人的精神功能恶化, 而AZT治疗组病人趋于好转。另一研究中心正在搜集资料进行对比, 以便检验发现的显著性。今年夏天还要开始一项评价AZT对AIDS相关的痴呆和其它精神综合征的特殊设计研究。

国立卫生研究所(NIH)的Walker的报告认为: AZT治疗与早期AIDS(T₄淋巴细胞计数大于200/mm³; 在间质性浆细胞性肺炎起始发作后的120天内开始治疗)相关的卡波济肉瘤很有价值。10名病人随机接受安慰剂或AZT的3个剂量方案, 结果用药组的卡波济肉瘤的损害和病毒散发均减轻, 这表明AZT对早期AIDS病人具有疗效。

联合疗法: 国立癌症研究所的Mitsuya报告认为, AZT与无环鸟苷(Acyclovir)在体外联合应用相当低的浓度就会对HIV产生协同作用。关于AZT与无环鸟苷联合治疗的两项研究分别在美国进行第I期临床试验和欧洲多中心对患AIDS或ARC的病人进行试验。

AZT与DDC或与双脱氧腺苷在体外联合应用确有很强的抗病毒逆转录作用。DDC的效果还需进一步验证, 但由于它的毒性形式不同于AZT, 所以联合应用是可能的。Broder在国立卫生研究所进行的DDC临床第I期研究发现, 皮肤发疹和血小板计数下降。某些病例继续治疗, 皮疹会自行消退, 但另一部分病人反应却更严重。血小板计数开始下降, 继续治疗有时也会增加。一种剂

量限制的不良反应尚未确定。鉴于毒性形式的不同及体外药物并用的活性, 表明在体内联合用药方案的评价是可行的。

该所Walker报道, 8名病人以AZT(250mg/4h)伍用 α 干扰素(每天初始剂量50万单位逐步上升到最大耐受剂量)治疗。相当低剂量的 α 干扰素就产生了骨髓毒性; 接受 α 干扰素的剂量为每天10万单位以下就有60%的病人不得不停止治疗。

三氮唑核甙(Ribavirin): 三氮唑核甙是鸟苷的核苷类似物, 曾报道了它的两项临床试验结果。

第一项研究由得克萨斯州大学的Mansell评价了本品对163名淋巴结病综合征男性患者病程进展的预防效果。全部经选择的病人经安慰剂对照试验, 被选择的病人具有HIV培养阳性、T₄淋巴细胞计数小于500/mm³; 无一人患有HIV感染的慢性症状如腹泻、发烧、真菌性口炎或体重减轻。这些病人随机指定接受三种给药方案中的一种, 经过24周的疗程: 安慰剂、三氮唑核甙600mg/天或三氮唑核甙800mg/天。结果, 56名服安慰剂的患者中10人得了AIDS; 而服用三氮唑核甙600mg/天的55例中有6例得了AIDS; 至于服用三氮唑核甙800mg/天的52例无1例得AIDS。经三氮唑核甙治疗的病人无1例发生机会感染, 而在安慰剂治疗的病人中却有10例。据此研究所得的有前途的结果, 证明本药值得进一步评价。

然而食品药品监督管理局(FDA)局长Young对此药的效果表示异议, 他例举理由反证该研究是无效的。Young认为有很大危险发展为AIDS的病人(指的是CD₄淋巴细胞计数小于200/mm³)被不均衡地分配到安慰剂组。正如FDA以前报道的那样, 43名高危病人中有20人分到安慰剂组, 17人分到了低剂量三氮唑核甙组, 6人分到高剂量组。16人症状预示着病情将加重的病人, 却有12人分到安慰剂组, 1人分到600mg三

氮唑核甙组以及3人分到800mg组。AIDS与机会感染主要是在高危病人中发展。

约翰霍布金氏大学与乔治华盛顿大学的研究人员选择272名已有症状的ARC男性患者,用安慰剂、每天600mg或800mg三氮唑核甙对疾病进展作了对照评价,未能证明本药是有效的。报告说,服安慰剂的2人、服三氮唑核甙的6人(1人的剂量为600mg,而5人的剂量为800mg)在治疗研究的24周内死亡。安慰剂中的14人、600mg剂量中的7人、800mg剂量组中的12人发展为AIDS。3个治疗组中HIV p24抗原浓度或培养无显著差异。

其它研究中药物:澳栗精胺(Castanospermine)是一种能抑制糖蛋白正常合成的植物生物碱,据报道在体外有抗HIV活性,据认为本品能改变病毒被膜的糖蛋白而起作用,它通过干扰病毒与细胞结合来降低病毒颗粒的传染性,并能防止细胞与细胞间的病毒传播。病毒被膜较细胞膜糖基化更显著。是否由于这种差异,以致药物对病毒有足够程度的特异作用而避免宿主细胞受损害尚不得而知。

几种低脱氧核甙酸的抗核酸酶的硫代磷酸酯类似物,据报道在体外也有抗HIV活性。国立癌症研究所的Matsukura认为,这些类似物与病毒成分(可能是核甙酸序列)结合,由此而抑制病毒DNA的合成

从错配的双股DNA(Ampligen)、各种干扰素产品、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子以及膦甲酸三纳(Foscarnet)的体内研究的初步资料来看,据说是很有前途的。

二、疫苗的开发

在会议上尚无报告认为一种有效的疫苗的开发会比以前的实验容易些。尽管某些动物研究的发现是令人失望的,但研究者对疫苗的开发前景持乐观态度。

疫苗开发的途径:科研人员从产品的安全角度出发,对利用全病毒疫苗持保留态

度。因此,开发含HIV分离蛋白亚单位的疫苗已成为许多研究者努力的焦点。复合性抗原较单纯的病毒蛋白更易产生充分的免疫反应。多种相关的逆转录病毒的存在使亚单位疫苗的发展更为复杂。国立癌症研究所的Gallo认为,HIV的多种病毒株是存在的并且可以同时感染上HIV-1型及HIV-2(或其它的人类T-淋巴细胞病毒)。在这些病毒中,HIV-1是最有毒力的。目前已发现的新病毒象尼日利亚人逆转录病毒,虽不能改变研究者对AIDS的解决方法,但可指出一种多种抗原型疫苗的开发方向。

现用的几种疫苗的开发方法均依赖于DNA重组技术,一种是使用细胞系来诱导HIV蛋白的表达。国立变态反应和传染病研究所的(NIAID) Moss报告,这种技术已被广泛采用。第二种新的方法是将HIV蛋白的基因整合于不同的病毒中例如牛痘疫苗,而HIV蛋白是通过这一病毒产生的。研究中的牛痘苗重组疫苗的潜在优点是可能刺激体液免疫和细胞免疫两者、正确抗原的表现、耐热和价廉。缺点是免疫损害的病人会有牛痘苗感染的危险。

动物试验:国立癌症研究所的Krohn用含有提纯的HIV外层被膜蛋白(gp120)的疫苗对黑猩猩免疫,可使黑猩猩对HIV产生特异细胞免疫及抗gp120抗体,但免疫反应程度有些差异,过一段时间抗体反应减弱。

由于缺乏理想的动物模型,在灵长类动物进行原型疫苗试验是困难的。黑猩猩具有与人相似的免疫系统,可作为HIV感染的可靠指示物,但它只能发展成淋巴结病。若研究的目的是预防感染而不是预防疾病,那么黑猩猩是检测疫苗的很好模型。不过黑猩猩来源困难而且价格昂贵。

AIDS控制中心的Fultz报道,猿猴免疫缺陷病毒(SIV)的恒河猴模型变得重要子,因为恒河猴较易得到、价格便宜,SIV感染6个月后即可发展为一种与AIDS

相似的综合征。由于SIV的变种可以得到,故异种的激发免疫是可能的。用HIV-2的变种在恒河猴模型上激发免疫已取得了进展。Fultz建议用SIV恒河猴模型过筛疫苗。若一种原型疫苗通过鉴定,那么在类似物HIV-1疫苗评价之后,则可测试类似物HIV-2疫苗。

人体临床试验: 为人体临床试验选择研究人群的标准是一个令人高度关心而有争议的主题。普遍认为疫苗试验的对象应包括高危或低危的血清阴性人群以及血清阳性而无病的人群。人群中存在的危险因素范围将影响到受试者的需要数量及认为疫苗生效前的研究持续时间。对几个治疗组进行的试验中,有关教育干预、教育辅导及行为矫正时可比性是重要的。其它必需考虑的因素还包括所选人群的遵从性、补充愿意参加受试人员的能力、受试人群的随访性、信任度及合法性如何。参加会议的几位代表指出,为避免辨别不清,心须能用抗体反应的特异性来区别血清阳性结果是由于接种疫苗所致还是

由于接触病毒感染所致。根据上述因素,Kaslow认为下列人员可能考虑作为研究的人群:同性恋男子、静脉用药者、娼妓、被感染血液的受血者、性病病人、军人及犯人。

Montagne报告说,预期适合于人类试验的疫苗很快就会问世,第I期的研究计划在1月份由NIAID开始进行。他们提出的试验计划将不同于通常的第I期试验,亦即很可能将包括安慰剂组及无关抗原组。此研究亦对疫苗的安全性及抗原性进行评价。特殊的目的是确定:(1)使用的抗原对免疫系统有无毒性;(2)体液和细胞免疫反应;(3)不良反应的出现频度及严重性。

由于接种而产生的抗体效价的对比以及其他方面的研究在许多国家已进行,最终将是一项重要参考。因此世界卫生组织的目标之一就是保证试验程序标准化的国际合作。

[Clinical Pharmacy《临床药理学》, 6(8): 592~96, 1987(英文)]

杨树桐 宋雁译 张紫洞校

二代口服降血糖药“达美康”

中国人民解放军3526厂 高雅

“达美康”(diamicron)化学名甲磺吡脲(Gliclazide),为新一代磺酰脲类口服降糖药。其化学结构与甲磺丁脲、优降

糖属同类(图1),因其结构中磺脲基上加了氮二环辛烷(azabicyclooctane),使其药理作用有别于双胍类。

