

剂型：片剂每片100或200mg；静脉注射剂，每瓶200mg或400mg。

参 考 文 献

1. Bailey EM et al. Pharmacotherapy 1990; 10 (2): 146
2. Saag MS et al. Antimicrob Agents Chemotherap 1988; 31 (1): 1
3. Armdt CAS et al. J Infect Dis 1988; 157 (1): 178
4. Van't Wout JW et al. J Antimicrob Chemotherap 1988; 21 (5): 665
5. Kutzer E et al. Euro J Obst Gynecol Reprod Biol 1988; 29 (4): 305
6. Dewit S et al. Lancet 1989; II (8641): 746
7. Tucker G et al. Antimicrob Agents Chemotherap 1988; 32 (3): 369
8. Pfizer Inc. N Engl J Med 1990; 322 (24): 759

水 飞 蓟 宾 的 药 理 作 用

第二军医大学 长海医院 陈红综述
药理学教研室 苏定冯审校

水飞蓟为菊科植物原产于南欧及北非，民间用于治疗肝脏疾病。1968年Wagner等从中提取出一种黄酮类化合物，命名为水飞蓟素(Silymarin)，现已证明水飞蓟素的主要成分为水飞蓟宾(Silybin, Sil)，还有少量水飞蓟宾的同分异构体水飞蓟宁(Silydianin)和水飞蓟亭(Silychristinin)，实验表明，水飞蓟宾具有多种药理作用，现将有关研究进展作一综述。

一、保肝作用

Sil可以对抗多种毒物及药物对肝脏的损害作用。如Sil可以减轻四氯化碳对肝脏的毒性作用。至于保肝作用机理，有研究认为Sil可以掺入微粒体亲疏水双层中，影响酰基的迭合，从而影响膜的结构⁽¹⁾，增强生物膜对许多化合物的抵抗力。离子去垢剂去氧胆酸钠(DOC)能溶解不同类型的细胞膜。有人将分离的肝细胞膜以Sil预处理后再与DOC一起培养，发现膜的溶解程度比对照组明显下降。而且Sil与膜的结合非常牢固，不易洗脱或沉淀，作用持久⁽²⁾。

Sil对鬼笔毒环肽(Phalloidin)引起的肝脏损伤有明显的对抗作用。这种毒物可以使肝糖原及核糖核酸消失，胆汁分泌减少，ATP浓度降低，由于它固定在内质网上，使蛋白质的合成也受到抑制。注射鬼笔毒环肽4-6h后，血清胆固醇降低，肝匀浆游离脂肪酸和溶磷脂酰胆碱增加。在应用Sil后肝脏的上述改变趋于正常。Munter等研究发现Sil可竞争性抑制鬼笔毒环肽的转运系统，从而发挥其对抗鬼笔毒环肽的毒性作用⁽³⁾。

Szilard等检查了49例暴露在甲苯及二甲苯环境中工作并有肝功损害的工人，许多有血小板计数减少，白细胞及淋巴细胞溶解现象。30例子Sil治疗一个月，19例不治，治疗组较不治组肝功明显改善，血小板计数回升。白细胞及淋巴细胞溶解有改善趋势(未达显著水平)⁽⁴⁾。

体内实验还表明Sil腹腔注射后8h即可使肝细胞RNA合成增加60%，还可以促进DNA合成、从而使蛋白质合成增加，促进

肝细胞的再生⁽⁵⁾。

二、对血细胞的影响

Sil在 10^{-8} ~ 10^{-6} mol·L⁻¹浓度时能增强红细胞对渗透压的抵抗力,并可对抗脂质过氧化所致的红细胞及血小板溶解。

Miadonna⁽⁶⁾等用人血液分离出嗜硷细胞,以水飞蓟宾与嗜硷细胞共同孵育1, 5, 30 min,发现可以抑制由anti-IgE及f-met peptide所诱发的组织胺释放,其抑制效果不随孵育时间而异,而呈剂量依赖性。但Sil不能抑制由钙激动剂A23187诱发的组织胺释放。为了阐明Sil的作用是否通过干扰钙依赖性的组织胺释放过程,将细胞悬浮于含不同浓度钙的Tyrode's液中,发现Sil抑制由anti-IgE及f-met peptide诱发的组织胺释放作用可以被钙浓度增高所翻转,故推测Sil可能影响钙的内流。

人类中性白细胞被chemotactic peptide N-FMLP激活后,可使嗜硷细胞释放组织胺,而Sil可以抑制这种白细胞介导的组织胺释放。

Meroni等发现Sil在体外可抑制由植物血凝素等诱发的淋巴细胞母细胞化。加入CuSO₄后可以解除这种抑制作用,推测Sil可能通过螯合机制发挥作用⁽⁷⁾。

三、抗脂质过氧化作用

Sil可以抑制肝细胞线粒体及微粒体的脂质过氧化。它是一个很强的自由基清除剂,其抗氧化强度是 α -生育酚的10倍。谢京儿等报道Sil可抑制大鼠烫伤后肝脂质过氧化活性的升高⁽⁸⁾。Sil还可抑制急、慢性酒精中毒引起的肝脂质过氧化,对抗脂质过氧化所致的红细胞及血小板溶解。

中毒剂量的环磷酰胺治疗可诱发心肌、肺、肝脏及肾细胞膜的脂质过氧化,而Sil可以抑制这种脂质过氧化,从而可能用于克服环磷酰胺治疗的副作用。

四、降脂作用

Blasovic等以高胆固醇饮食喂养大鼠

8天,后5天加服Sil 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹,发现微粒体总脂、总胆固醇、甘油三酯均下降。以Sil 600 mg·kg⁻¹·d⁻¹喂养高脂血症的大鼠,10~20天后血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇与极低密度脂蛋白胆固醇均降低,并可增加高密度脂蛋白胆固醇HDL-C、HDL₂-C,对HDL₃-C则无影响⁽⁹⁾。

五、对心血管系统的影响

水飞蓟宾对心脏具有负性肌力及负性频率作用。Vogel等以30 mg·kg⁻¹给狗或大鼠静脉注射,发现可以引起心动过缓及低血压。芮耀成等用Sil 22~44 mg·kg⁻¹给猫静脉注射,可使猫收缩压及舒张压降低,舒张压的降低较收缩压明显而持久。88 mg·kg⁻¹时对心肌收缩力有明显的抑制⁽¹⁰⁾。Sil尚可保护心肌细胞,减轻缺糖缺氧培养时心肌细胞的损伤⁽¹¹⁾。作者还将Sil用于麻醉大鼠急性心肌梗塞的治疗,发现其可减少心肌梗塞范围,并有对抗心肌缺血后再灌注所致的心律失常。

六、对花生四烯酸代谢的影响

脂氧合酶为花生四烯酸代谢旁路的酶之一,该旁路的代谢产物可能参与炎症反应,而水飞蓟宾可以抑制此酶。林友爱等将离体猪脑基底动脉与消炎痛、花生四烯酸、calcimycin一起培养、能产生具有生物活性的白三烯。加入Sil后,白三烯释放显著减少。由于消炎痛抑制了花生四烯酸的环加氧酶代谢途径而使花生四烯酸通过5-脂氧合酶代谢,产生白三烯增多,因此上述结果提示水飞蓟宾能抑制脑血管5-脂氧合酶活性⁽¹²⁾。

七、其它

水飞蓟宾在体外可以抑制CAMP的降解,其作用较氨茶碱强12.7倍。

水飞蓟宾还具有抗放射作用。小鼠全身照射最小致死量及部分致死量的深度x线,同时用Sil 100 mg·kg⁻¹连续灌胃5天,服药组生存率提高,体重减轻少,恢复快,放射病表现也较轻。

参 考 文 献

1. Parasassi T, et al. Cell Biochem Funch 1984; 2: 85
2. Ramellini G, et al. Arzneim-Forsch 1974; 24: 806
3. Munter K, et al. Biochem Biophys Acta 1986; 86: 91
4. Szilard S, et al. Acta Med Hung 1988; 45: 249
5. Sonnenbichler J, et al. Prog Clin Biol Res 1986; 213: 319
6. Miadonna A, et al. Br J Clin Pharmacol 1987; 24: 747
7. Meroni PL, et al. Int J Tissue React 1988; 10: 177
8. 谢京儿等. 第二军医大学学报 1989; 10: 413
9. 麦凯等. 中华心血管病杂志 1987; 15: 49
10. 芮耀成等. 中国药理学报 1986; 7: 34
11. 陈红等. 第二军医大学学报 1990; 11: 147
12. 林爱友等. 中国药理学报 1989; 10: 414

抗 真 菌 新 药 — 氟 康 唑

张尚文译

张紫洞校

氟康唑 (FLUCONAZOLE) 是一种新型抗真菌药。最近美国食品药品监督管理局正式批准该药口服和静注用治疗隐球菌脑膜炎和各种念珠菌病。

化学结构与作用机理：氟康唑是一种双一三唑，属于咪唑类抗真菌药，可抑制真菌细胞色素P-450依赖酶，阻断细胞膜上的重要物质—麦角甾醇的合成。

活性：动物试验发现，该药在体内对多种全身性真菌病原体有抑制作用，包括曲菌、皮炎芽生菌、白色念珠菌、新型隐球菌、组球孢子菌、荚膜组织胞浆菌等。

药代动力学：氟康唑比酮康唑更易溶于水，口服吸收更可靠。用药1~2小时在血中达峰值，以原型从尿中排泄，(约为口服剂量的80%以上，而酮康唑仅为5%以下)。本品亦可透入其他体液中，特别是脑脊液，一般达血清浓度50%~90%，酮康唑在10%以下。半衰期约为30小时，酮康唑只8小时。

临床试验：念珠菌病：一次61例免疫低下(多数患艾滋病)的念珠菌病双盲试验中，氟康唑100~200mg/d与酮康唑200~

400mg/d疗效相似，显效时间更早。有病例证明，二性霉素治疗无效或不能耐受者改用氟康唑则有效。

隐球菌脑膜炎：在138例艾滋病患者伴急性隐球菌脑膜炎的随机多元试验中，证明氟康唑比二性霉素B单独使用疗效好。另有试验表明，严重免疫低下患者每天口服氟康唑可长期抑制隐球菌活动。

毒副作用：该药比二性霉素B、氟胞嘧啶毒性低得多，比酮康唑更易耐受。恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹和转氨酶升高等副作用少见。个别人在使用其他药物时发生致命性肝炎，故进行性肝功能不全患者不应服用。该药大剂量时不致抑制睾丸及肾上腺功能。

相互作用：该药与哺乳动物细胞色素P-450酶亲和力比酮康唑低，但仍可增加苯妥英、环孢霉素及口服降糖药的血浓度，并增强华法林的作用。利福平可降低氟康唑血浓度，而氢氯噻嗪类则可增高。

剂量：口咽或食管念珠菌感染：氟康唑口服或静脉注射首次200mg；以后100mg/d，连续2~3周。严重感染：如隐球菌脑膜炎，