

AUC 完全相等,一次静注剂量后其血浆清除率($\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}$)在大鼠和家兔体内为4.9-5.2;狗、猕猴和人体内为0.4-1.9。稳态分布容积为实验动物和人的全部体液量的2-5倍。瑞卡南与家兔、狗、猕猴和人的血清蛋白结合极少(10-45%),给药6h后,猕猴和人体内的瑞卡南分别占血浆放射性的10%和70%,狗体内的药代动力学概况与人体内的非常相似。人体的平均有效剂量为427mg 0.8h;有效血浆浓度为1.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$,血浆半衰期为 $9.4\pm 4.1\text{h}$ 。

三、瑞卡南的临床应用

主要用于室性心律失常,也可用于反复发作的室上速。用双盲法临床验证,证实其对难治性室性心律失常有效,口服剂量在300-600mg,每8h一次是安全、有效而且可以耐受的,剂量可在48-72h内逐步增加,直至心律失常得到控制。副作用可有恶心(1/20);轻度的室内传导阻滞(2/20)。

参 考 文 献

- [1] Feld Gk et al. *Pace-Pacing-Clin-Electrophysiol*, 1991, 14(7):1129
- [2] Wyeth Troy SM et al. *J-Clin-Pharmacol*, 1991, 31(5):433
- [3] Tai YT et al. *J-Cardiovasc-Pharmacol*, 1991, 17(2):310
- [4] Scafina JA et al. *Drug-metab-Dispos*, 1990, 18(5):746
- [5] jaillon P et al. *arAm-j-Calrdial*, 1989, 64(20):65j
- [6] *Clin-Pharmacol-Ther*, 1989, 46(3):324
- [7] TaiYT et al. *Eur-Heart-j*, 1989, 10(4):380
- [8] *Biopharm-Drug-dispos*, 1990, 11(5):445
- [9] Kamiya K et al. *J-Cardiovasc-Pharmacol*, 1989, 13(4):630

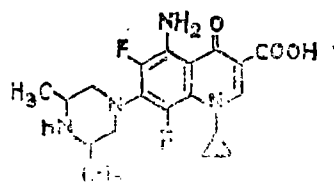
斯帕沙星的药理和临床应用

中国医学科学院医药生物技术研究所 (北京 100050) 李 眉

斯帕沙星 (Sparfloxacin, SPFX, AF 4140)系日本大日本制药公司于1987年首次合成的新喹诺酮类抗菌剂^[1]。化学结构上的特点是5位引入氨基,8位上引入了氟,并在7位上配有具立体特点的二甲基哌嗪。斯帕沙星的出现是喹诺酮类结构改造取得显著进展的重要标志之一。

本品的化学结构如图所示:

化学名:5-氨基-1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(顺式-3,5-二甲基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸。



日本对本品的研究进展十分迅速,1990年即进入Ⅲ期临床研究。1993年6月2日日本中央药事委员会执委会推荐批准大日本制药公司的口服喹诺酮抗菌剂Spara^[2]。另外,美

国 Warner-Lambert 公司已获得本品在美国和加拿大开发的许可证, 将向 FDA 提出新药申请。法国 Rhona-Poulenc 公司和大日本、Rhône, DPC 欧洲公司已确定联合开发, 并已在欧洲进行 I 期临床研究^[3,4]。

本品的特点是对革兰氏阳性、阴性菌及厌氧菌等均有广谱抗菌作用, 特别是对现有的第二代喹诺酮类药物作用弱的肺炎球菌、支原体、衣原体、结核菌及非定型抗酸菌等也显示出很强的抗菌效力, 在吸收及排泄方面也显示出较长的持续性和良好的组织转运性, 本品有希望成为临床应用的该类抗菌剂中的最佳品种。

本文仅就本品的药效学、药代动力学、毒理学及临床研究等综述如下。

一、抗菌活性^[5-9]

本品在体外具有广谱抗菌活性。对革兰氏阳性菌, 如金葡菌、粪链球菌的 MIC 为 0.05~0.78 μg/ml, 明显优于环丙沙星和氧氟沙星。耐甲氧西林的金葡菌对本品也高度敏感; 抗肺炎链球菌的活性则是环丙沙星的 8 倍, 替马沙星的 2 倍。对革兰氏阴性菌, 如大肠杆菌、沙门氏菌、变形杆菌的 MIC 为 0.0063~1.56 μg/ml, 与环丙沙星相似, 高于氧氟沙星和依诺沙星; 抗绿脓杆菌活性 (MIC₉₀: 1.56 μg/ml) 低于环丙沙星而优于氧氟沙星;

粘膜炎布兰汉氏球菌和淋病奈瑟氏球菌对本品亦敏感 (1: IC₅₀ ≤ 0.03 μg/L)。

对病原性厌氧菌, 本品的活性一般高于其他同类药物, 2 μg/me 即可抑制 78% 脆弱拟杆菌和 44% 其余拟杆菌群。其它厌氧菌对本品 (2 μg/ml) 敏感的百分率如下: B. gracilis: 70%; 其它拟杆菌属: 61%; 梭杆菌属: 70%; 梭菌: 50%; 消化链球菌: 91%; 无芽孢革兰氏阳性杆菌: 71%。

对肺炎支原体, 本品的 MIC₅₀ 为 0.1 μg/ml, 高于同类对照药物和二甲胺四环素, 低于红霉素。其他人型支原体, 口腔支原体对本品也高度敏感 (MICs 为 0.0125~0.2 μg/ml)。对沙眼衣原体和鹦鹉热衣原体的 MICs 为 0.031~0.063 μg/ml, 明显优于环丙沙星、氧氟沙星及红霉素。其次, 本品对结核分枝杆菌的 MIC 为 0.1 μg/ml, 是环丙沙星的 1/3, 氧氟沙星的 1/10。对大多数抗结核药高度耐药的胞内分枝杆菌和偶发性分枝杆菌, 本品也敏感, 其 MIC 为 0.1~0.3 μg/ml, 与环丙沙星相当, 优于氧氟沙星和依诺沙星。

本品对所有试验菌株均呈浓度依赖性杀菌作用, 与巨噬细胞吞噬细菌有协同作用。

斯帕沙星在体内的抗菌活性亦优于同类药物包括环丙沙星、氧氟沙星, 依诺沙星及诺氟沙星。(见表 1)

表 1 斯帕沙星对小鼠全身感染的活性

感染菌(接种量 CFU/鼠)	药 物	MIC(μg/ml)	ED ₅₀ (mg/kg)(置信限 9%)
金葡菌 50774 (5 × 10 ⁸)	AT-4110	0.05	0.828(0.618-1.11)
	环丙氟哌酸	0.2	8.24(5.41-12.6)
	氟 喹 酸	0.2	5.18(4.32-6.21)
	氟 啶 酸	0.39	9.89(7.31-13.4)
	氟 哌 酸	0.78	27.0(19.3-37.8)
化脓性链球菌 A65 (3 × 10 ⁷)	AT-4140	0.39	3.36(2.39-4.43)
	环丙氟哌酸	0.2	20.3(13.8-29.7)

续表

感染菌(接种量CFU/鼠)	药物	MIC($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg) (置信限95%)
肺炎链球菌Neufeld (3×10^8)	氟 嗪 酸	0.39	10.8(7.82-14.9)
	氟 啶 酸	1.56	86.4(76.7-97.3)
	氟 哌 酸	1.56	188(152-233)
	AT-4140	0.39	6.31(3.83-10.4)
	环丙氟哌酸	0.78	31.3(15.6-62.7)
	氟 嗪 酸	1.56	41.7(23.4-74.2)
	氟 啶 酸	6.25	247(196-313)
大肠杆菌 P-5101 (9×10^6)	氟 哌 酸	3.13	340(175-659)
	AT-4140	0.0125	0.478(0.390-0.585)
	环丙氟哌酸	0.0063	0.468(0.367-0.579)
	氟 嗪 酸	0.05	0.749(0.603-0.931)
	氟 啶 酸	0.05	2.15(1.79-2.59)
	氟 哌 酸	0.05	4.84(3.57-6.57)
绿脓杆菌12 (4×10^8)	AT-4140	0.39	1.57(1.25-1.98)
	环丙氟哌酸	0.1	2.78(2.17-3.56)
	氟 嗪 酸	0.78	6.62(5.85-7.48)
	氟 啶 酸	0.78	8.41(7.61-9.29)
	氟 哌 酸	0.78	17.4(14.7-20.7)

本品对革兰氏阳性菌如金葡菌、化脓性链球菌、肺炎链球菌感染小鼠的ED₅₀分别为0.828、3.36及6.31mg/kg,有效性是环丙沙星的5~10倍,氧氟沙星的5~7倍,依诺沙星的12~39倍,诺氟沙星的33~56倍。

本品对革兰氏阴性菌如肺炎杆菌和绿脓杆菌引起小鼠肺部感染的ED₅₀分别是1.6-及2.86mg/kg,有效性是环丙沙星、氧氟沙星的223倍。对绿脓杆菌引起小鼠皮肤感染的ED₅₀是1.06mg/kg,有效性是环丙沙星的5倍,氧氟沙星的7倍。对金葡菌、大肠杆菌和粘质沙雷氏菌引起的大鼠尿道感染的ED₅₀分别是17.8、0.782、1.12和5.77mg/kg,相当或优于环丙沙星。

另有报道,给予本品1.50 $\mu\text{g/kg}$,便可抑

制小鼠体内麻疯杆菌的生长,而氟氧沙星在此浓度无活性,提示本品可能用于治疗麻疯病。

二、药代动力学性质^[7,10]

本品在新喹诺酮类药物中属高疏水性药物,肠道吸收性良好,且分布容积虽大,但排泄时多为结合体。

小鼠口服本品后吸收良好,生物利用度为70~80%。小鼠、大鼠、狗及猴子口服5mg/kg后,最高血药浓度、达峰时间和半衰期分别为:0.24 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25h和4.3h;0.48 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5h和3h;1.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4h和8.7h,0.49 $\mu\text{g/ml}$ 、2h和7.7h。

健康男性志愿者空腹口服本品100、200和400mg时,在血液中迅速达到高峰浓度,平

均血峰浓度分别为0.38, 0.63和1.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 半衰期分别为16.8, 16.3和16.0h, 且食物对本品药代动力学没有影响。

本品组织转运良好, 向扁桃体、皮肤、女性生殖器、前列腺组织等的运转浓度高于血液, 向髓液中的运转单次给药约为血液浓度的24%, 连续给药时约为35%。

从健康成年男子志愿者的尿回收率来看, 排泄原形约为8~14%, 葡萄糖醛酸结合体为26~31%。从胆汁中浓度来看, 原形约达血液浓度的5倍, 结合体约达80倍, 表明本品胆汁排泄率高, 且肠胆循环。健康成人空腹单次给药200mg时72h内累积粪排泄率约50%, 粪便中浓度0~24h约为159 $\mu\text{g}/\text{g}$, 48~72h约为65 $\mu\text{g}/\text{g}$ 。

此外, 未发现与茶碱及非甾体抗炎药的相互作用, 虽发现与制酸剂伍用时抑制吸收, 但其程度在同类药物中仍属最轻。

三、毒性^[7]

本品急性毒性低, LD₅₀(mg/kg): 小鼠、大鼠和狗分别为>5000, >5000和>600, 小鼠和大鼠皮下和腹腔注射均>2000mg/kg。

四、临床研究^[11]

日本近年来组织了全国性的临床研究, 具体结果如下:

1. 呼吸道及肠道感染

呼吸道感染570例, 肠道感染91例。临床试验各种疾病的有效率为扁桃炎、急性支气管炎等上呼吸道感染89.5%; 细菌性肺炎、支原体肺炎、肺化脓症等85.6%; 慢性呼吸道感染81.8%; 肠道感染92.3%。

对呼吸道感染各种用法用量临床效果的研究结果表明, 300mg, 一次给药的有效率为90.0%, 高于200mg一次给药的有效率85.8%。

细菌学效果: 对金葡菌、肺炎链球菌、布兰汉氏菌、克雷伯氏菌、流感嗜血杆菌除菌效果优良, 绿脓杆菌除菌率低, 为23.7%。对肠道感染的除菌率高, 为93.4%。

副作用及临床检查值异常的研究: 试验

药200mg组副作用为7.7%, 300mg组为12.2%, 对照药依诺沙星600mg组副作用为11.1%。临床检查值三组间未见差异。

以上表明, 本品系对呼吸道感染及肠道感染有效的药物, 特别是对金葡菌、肺炎链球菌等革兰氏阳性菌感染在同类药物中是最优秀的。

2. 泌尿系统感染

单纯性尿道感染137例, 有效率99%。单纯性膀胱炎85例, 按泌尿道感染药效评价基准判定, 显效率74%, 细菌消失率99%。复杂性尿路感染322例, 有效率64%。淋菌性尿道炎98例, 有效率96%, 非淋菌性尿道炎222例, 有效率89%, 前列腺炎及副睾丸炎68例, 有效率79%。

经用量设计试验表明, 每日给药1次与同类药效果等同, 且单纯性膀胱炎每日给药100mg疗效充分, 而复杂性尿路感染, 以每日300mg为妥。

3. 外科、皮肤科、妇产科感染

外科感染217例(包括外科浅表化脓性疾病、胆囊炎、胆管炎、肛周脓肿, 外伤、热伤、术创等的二次感染)有效率为78.3%; 皮肤科感染156例(包括毛囊炎、脓疱疮、蜂巢炎、丹毒、淋巴管炎等)有效率为88.5%; 妇产科感染175例(包括子宫内感染、子宫颈管炎、子宫附件炎、外生殖器感染、乳腺炎及衣原体腹膜炎等)有效率为95.4%。

细菌学效果研究表明, 353例中转阴率高达87.3%, 革兰氏阳性菌、阴性菌及厌氧菌亦均显示出较高的转阴率。

以上表明, 本品对外科、皮肤科及妇产科感染均显示良好的效果, 每日给药一次200mg即可达充分疗效。特别是对含MRSA的葡萄球菌、CNS等的革兰氏阳性菌、衣原体及厌氧菌系有效的药物。

4. 耳鼻喉科、眼科、牙科及口腔外科感染

耳鼻喉科感染240例(包括中耳炎、副鼻窦炎、扁桃炎、外耳炎及唾液腺炎等)有效率

81%；眼科感染(包括难治性泪囊炎、眼睑炎、麦粒肿、睑板腺炎、结膜炎、角膜溃疡等)有效率为87%；牙科及口腔外科感染(包括牙周炎、牙冠周炎、颞炎等)有效率为85%。

结果表明,本品有效性在耳鼻喉、眼、牙及口腔外科等领域均较高,每日给药一次200mg可获良好的临床效果。

五、副作用^[10]

日本128家临床单位曾对本品的副作用进行了系统的研究。解析病例数754例,副作用出现133例,各科出现率为:内科4.6%,泌尿科5.0%,外科3.2%,皮肤科6.0%,妇产科5.6%,耳鼻喉科3.3%,眼科5.3%,牙科口腔科6.8%。停药例占总给药例数的2.2%,副作用出现率:男性3.9%,女性5.6%,女性稍多,特别是30岁年龄段的出现率较高(8.7%)。

副作用种类为神经症状(头痛、眩晕、蹒跚等)717例(0.6%),变态反应症状(皮疹、日光过敏等)44例(1.6%),消化道症状(恶心、腹泻等)54例(2.0%),其它(热感、麻木等)共18例(0.7%)。副作用均为轻至中度。

临床检查值异常为2.7%,其中谷草转氨

酶、谷丙转氨酶上升各为21人次(1.3%),30人次(1.9%),嗜酸性细胞增多为15人次(1.2%),血清淀粉酶值上升为4人次(1.8%),其它r-GPT、碱性磷酸酶上升等均在1%以下。

以上表明,本品与其它新喹诺酮类药物相比,副作用及临床检查值异常变化程度相同。

参考文献

- [1] EQ.221463;JP.87277362;CA.107:236733V
- [2] Scrip.1993.No.1829:27
- [3] Scrip.1989.No.1458:26
- [4] Scrip.1990.No.1506:34
- [5] S.Nakamura et al. Antimicrob. Ag. Chemother, 1989, 33(8):1167
- [6] M. Cooper, J. Antimicrob. Chemother, 1990, 26(5):667
- [7] Drugs of The Future, 1989, 14(5):413
- [8] H. Wexler et al. Antimicrob Ag. Chemother, 1992, 36(1):239
- [9] S. G. Franzblau, et al. Antimicrob Ag. Chemother, 1990, 34(2):229
- [10] 原耕平等. Chemotherapy, 1991, 39(6):629

有机硒的抗癌研究

第二军医大学药学院(上海 200433) 刘洪涛
海军401医院药局(青岛 266071) 孙福红

自从1817年Berzelius发现硒元素以来,人们逐步认识到人体和生物体内缺硒能引起多种疾病。大量事实已表明,硒不仅是生物体内必需的微量元素,与人类及其它哺乳类动物的生长、发育和生殖有关,而且可以用来防病治病,其中尤以硒的抗癌作用最为引人注目^[1,2]。

一、硒的生物学作用及生化机理

GSH—Px(谷胱甘肽过氧化物酶)是一种含硒蛋白质,是迄今为止在哺乳动物中唯一确证含硒的酶蛋白,因而硒是GSH—Px的必需组成成分。此酶以谷胱甘肽为底物,可将 $H_2O_2 \cdot ROOH$ 还原为 H_2O ,使有毒的过氧化物还原为无害的羟基化合物,并使 H_2O_2 分