

- [3] Ling N 等: *Ibid* 1976, 73(11):3942
- [4] Goldstein A 等: *Ibid* 1979, 76(12):6666; 1981, 78(11):7219
- [5] Stern AS 等: *Ibid* 1979, 76(12):6680
- [6] Kilpatrick DL 等: *Ibid* 1981, 78(5):3265
- [7] Montocucchi PC 等: *Int J Pept Protein Res* 1981, 17(3):275
- [8] Dohan FC: *Acta Psychiatr Scand* 1966, 42(1):1
- [9] Dohan FC: *Ibid* 1965, 42(2):125
- [10] Dohan FC 等: *Am J Psychiatry* 1973, 130(6): 685
- [11] Singh MM 等: *Science* 1976, 191(4225): 401; 194(4263):449
- [12] Terenius L 等: *Neurosci Lett* 1976, 3, 157
- [13] Jacquet Y 等: *Science* 1976, 194(4265):632
- [14] Bloom F 等: *Science* 1976, 194(4265):630
- [15] Klee WA 等: «Endorphins in Mental Health Research» p 209, ed by Usdin E 等, MacMillan Press Ltd, London, 1979
- [16] Zioudrou C 等: *J Biol Chem* 1979, 254(7):2446
- [17] Wajda IJ 等: «Opiates and Endogenous Opioid Peptides» p129, ed by Kosterlitz HW, Elsevier, North Holland Biomed Press, Amsterdam, 1976
- [18] Schulz R 等: *Life Sci* 1977, 21(1):106
- [19] Schulz R 等: *Eur J Pharmacol* 1977, 43(4):383
- [20] Teschemacher H 等: «Endorphins in Mental Health Research» p 203, ed by Usdin E 等, MacMillan Press Ltd, London, 1979
- [21] Brantl V 等: *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1979, 360(9):1211
- [22] Henschen A 等: *Ibid* 1979, 360(9):1217
- [23] Brantl V 等: *Life Sci* 1981, 28(17):1903
- [24] Wei ET 等: *Life Sci* 1980, 26(18):1517

降钙素的药理和治疗应用

Stevenson J C 等

降钙素(Calcitonin)是由甲状腺滤泡旁细胞(C-细胞)分泌的一种由33个氨基酸组成的多肽激素,其中第1和第7位氨基酸之间有一二硫桥,末端羧基为脯氨酰胺。迄今已确定了7种动物降钙素的氨基酸序列,其中4种已供治疗应用,即提取的猪降钙素及合成的鲑、鳗与人降钙素。

药效学研究

对骨的作用: 根据对大鼠的动力学研究及体外骨培养试验,提示降钙素通过抑制骨吸收而发挥作用。离体猫胫骨灌注试验亦证实降钙素对骨有直接作用。给大鼠滴注降钙素时,可见尿中羟脯氨酸显著减少。说明降钙素通过抑制骨吸收而降低循环中骨的吸收产物——钙、磷及含羟脯氨酸的多肽水平。

嗣后证实,骨吸收抑制的原因是降钙素抑制了破骨细胞的活力,并在长期作用下可减少破骨细胞数目。因正常成人的骨更新率相当低,故降钙素并不呈现降钙作用。当骨更新率较高时,如儿童或 Paget 氏骨病*患者,给予降钙素后循环钙水平即见显著降低。

降钙素作用于骨的生化基础尚待阐明,可

能通过cAMP而发挥作用。于大鼠胎仔颅盖骨体外培养中加入降钙素后,可见cAMP浓度增加;在骨细胞膜制备中,也见腺苷酸环化酶增加。可能存在对降钙素有特异反应的骨细胞。

对肾脏的作用: 降钙素对肾脏有两种不同作用,其一是能增加磷、钠、钾、钙和镁的排泄,这种作用可能通过cAMP而发生;其二是能促进肾脏产生1,25-二羟基胆钙化醇,后者是维生素D的活性激素形式。这种对维生素D代谢的影响可能是间接的,并取决于甲状旁腺的存在或降钙素的排磷作用。看来降钙素的肾脏作用对人体未必有显著生理意义。

对胃肠道的作用: 降钙素的降血钙作用并非需要肠道,降钙素并不影响肠道对钙的吸收。

降钙素可阻止饭后血清钙的升高,也能抑制胃排空及胃酸、胃泌素和胰岛素的分泌。以上作用的生理学意义尚待确定。至于甲状腺髓样癌(一种分泌降钙素的肿瘤)病人有时发生腹泻是否直接或间接与降钙素有关尚不明了。

药物代谢动力学研究

吸收: 降钙素可被胃液迅速降解,故必须

*注: 又称变形性骨炎

注射给药。皮下注射降钙素半小时后达血药峰浓度,约在12小时内自血循环消失。

代谢: (1)生物学作用 完整的降钙素分子是降血钙作用所必需。羧基端的任何减短或改变均可导致活性大降。人降钙素N-端的结构改变并不影响其生物活性,而二硫键裂开则使活性丧失;

(2)受体 降钙素能与肾和骨细胞膜发生特异性结合。近来发现,在人癌细胞系中存在与腺苷酸环化酶相连的降钙素受体,这就使有可能研究降钙素作用的某些始初环节;

因为骨和肾是降钙素的靶器官,所以理应可找到降钙素受体。但令人奇怪的是在人乳腺癌细胞中发现降钙素受体,同时亦有1,25-二羟维生素D受体,说明乳腺可能是钙调节激素的正常靶器官。因此,母乳钙含量在授乳期中可能直接受降钙素的调节。

(3)降解 由于完整的32个氨基酸组成的降钙素分子是其产生生物活性所必需,故在体内降解后产生失活碎片。鳟、鲑与人降钙素分子的代谢部位和代谢程度有所不同,前者主要在肝内代谢,而鲑与人降钙素则主要在肾内降解。其中鲑降钙素最不易降解。

降钙素的临床地位

变形性骨炎:(Paget氏病): 降钙素可有效地治疗Paget氏病,用药指征有下列五种:骨痛、顽固性高钙血症、反复骨折或不能接合、神经并发症及大型整形术前术后。

剂量和用法: 用药主要指征是真性Paget氏病骨痛,而不是伴发的骨关节炎骨痛。若主要属于硬化型,则每天注射降钙素可使多数病例的骨痛减轻;除极严重的病例外,减少用药次数亦足已有效。作者建议每周两次皮下注射100MRC单位,为期6个月。如果症状减轻,即可停止治疗,至复发时再用药。若低剂量无效,则可采用高剂量或增加注射次数,如每周3次或每天注射。

若放射学证明病人的骨头,特别是负重的长骨难以受力,并伴有骨溶解现象,则需每天采用100MRC单位,延续用药至损害全愈为止。

降钙素可迅速纠正顽固性高钙血症。虽然Paget氏病患者的完全性骨折常可完全愈合,但反复骨折或接合延缓的病例常需每天使用降钙素100MRC单位,直至愈合为止。同样大型整形术后需用降钙素6~12个月,术前3个月也应每天给用100MRC单位。

神经并发症可采用降钙素治疗,可改善颅神经麻痹、共济失调、脊髓病变及下身麻痹等。作者推荐每天采用100MRC单位,并需持续用药。

家族性特发性高磷酸盐血症: 这是一种极为罕见的在幼年和少儿出现的骨发育不良症(幼年型Paget氏病)。其临床和生化表现与成人Paget氏病相似,但在组织学上骨吸收的增加主要由于骨细胞而非破骨细胞。用降钙素治疗卓有成效,特别是用于发生明显变形之前。某男孩2岁时初次发生右股骨骨折,在以后4年内曾因轻伤而致多发性骨折,直至6岁开始采用合成成人降钙素治疗。在治疗前和治疗10个月,放射学检查显示明显改善。以后患儿保持健康活动,未再发生病理性骨折。现已13岁,仍采用高纯度合成成人降钙素治疗。人降钙素特别适用于本症,且因无免疫原性,可终身用药。

骨质疏松症: 降钙素治疗骨质疏松症(Osteoporosis)的临床地位尚未确定,但对用于某些类型的骨质疏松症已有较明确的理论基础,其中最重要的是绝经后骨质疏松症。绝经后由于雌激素缺乏,故骨基质形成可减少,同时由于降钙素缺乏而不能适当地减少骨吸收,结果造成骨丢失。因而采用雌激素以增进骨基质形成,采用降钙素以阻止骨吸收,这样可使骨质恢复。目前正在进行此项研究。

值得进一步评定降钙素疗法价值的另一种疾病是皮质激素引起的骨质疏松症。降钙素的作用是防止骨吸收,皮质激素可直接或间接通过1,25-二羟维生素D的作用而引起骨吸收,故有理由采用降钙素或含用其它药物以减少皮质类固醇引起的骨丢失。目前这种疗法也正在评定中。

高钙血症: 高钙血症患者如原发性甲状

旁腺机能亢进、毒性甲状腺肿、非转移性恶性高钙血症或者 Paget 氏症中顽固性高钙血症均有骨吸收增加，故采用降钙素可使血清钙急剧减少，但对骨转移和骨髓瘤病人的降钙作用不很明显。

在紧急治疗急性高钙血症时，降钙素可与常规疗法相结合，如补液及口服磷剂。降钙素连续静脉滴注的安全剂量为每 4 至 6 小时 200 至 1000 MRC 单位(或更高)。降血钙作用时间通常不超过 48 小时。

其他：降钙素治疗青春期前迟缓型成骨不

全症的效果较为满意。外伤性急性骨萎缩症(Sudeck 氏萎缩)系骨吸收局部大量增加，常为矫形术的并发症，降钙素可改善临床表现。

副反应

20~30%的病人可出现潮红和温热感，主要在脸部和手。常于注射后数分钟出现，持续约 1 小时。采用皮下注射可减轻反应。最近指出，用鲑降钙素治疗的病人中有 57% 可产生抗体，23% 产生耐药性。

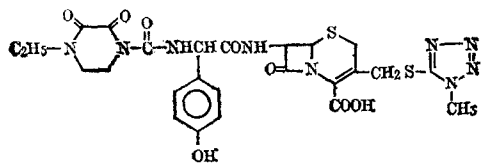
[Drugs 1981, 21(4):257(英文)
施汉章节译 邵继智、徐世淞校]

第三代半合成头孢菌素：Cefoperazone、 Cefotaxime 和 Moxalactam

上海医药工业研究院 崔慧莲综述

近年来半合成头孢菌素获得迅速的发展，并根据抗菌谱的范围已进入第四世代的研究。抗菌谱与头孢噻肟相似的称为第一代；第二代抗菌谱除包括第一代范围外扩大至对第一代无效的肠杆菌属、吲哚阳性变形菌属、嗜血流感杆菌和某些拟杆菌属等；第三代活力更高，抗菌谱更广，并包括绿脓杆菌。目前正在发展药物动力学性能更优的第四代。本文就第三代中几个较成熟的半合成头孢菌素概述于下。

头孢氧哌唑(Cefoperazone, T-1551)



本品为白色结晶性粉末，熔点约 185°(分解)，易溶于水。对革兰氏阳性(G⁺)和阴性(G⁻)菌均有效。对 G⁺ 菌作用与头孢唑啉(Cefazolin)及头孢扁桃(Cefamandole)相似，但对金黄色葡萄球菌的作用却不如后者；对 G⁻ 菌如大肠杆菌、肺炎克氏菌、变形杆菌属、绿脓

杆菌、弗氏柠檬酸菌、阴沟肠杆菌和粘质沙雷氏菌等的作用活力高于头孢唑啉和头孢苄唑。对绿脓杆菌的作用高于羧苄青霉素或氧哌嗪青霉素，比头孢唑啉和头孢苄唑高 200 倍。对大部分肠杆菌的作用低于头孢氨噻(Cefotaxime)，对拟杆菌属和不动杆菌作用较差。对 G⁻ 菌产生的 β-内酰胺酶的作用，相对地较稳定，但对某些大肠杆菌产生的 β-内酰胺酶不稳定。对各种类型的青霉素酶也较青霉素 G 和头孢菌素 II 为稳定。小鼠 LD₅₀ 为 4760 mg/kg (静脉注射)。亚急性、慢性毒性、肾毒性、畸胎、抗原性等试验均安全。本品口服不吸收。成人 1g 经静脉注射一小时血浓度为 78.7 μg/ml，1g 肌肉注射一小时后为 73.9 μg/ml。6 小时后经尿排泄 27% (18.5% 未代谢)。器官药浓度以肝、肾最高，其次为血清、肺、心、脾和肌肉。胆汁药含量亦高，与人的蛋白结合率为 87% [1~4]。

临床试验中，内、外科可评价的 1186 例结果显效 27.9%，有效 50.67%，给药方法为每天 2~4g 分两次给药。328 例各种临床病种的治疗情况见表 1 [5]。