

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 50Cm^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 20Cm^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 50Cm^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 100Cm^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

许多小的双折射“结晶”。这些结晶也会聚成球形出现在尿里。较大的圆形棕色体亦可在偏振光条件下观察到，就象一个马尔他十字，可能与尿中游离的胆固醇酯混淆。这些异常性在停用氨苯喋啶后48小时内即消失，当再次服药时则又重现。在低pH (<6.0) 尿中常见而在中性或碱性尿中较罕见。在紫外光下许多管型象氨苯喋啶一样产生蓝色荧光。这些异常性据信为氨苯喋啶沉淀，在酸性溶液比在碱性溶液中溶解得少。Spence等人用交叉研究也观察到这些现象，即对26个高血压患者，每日或给氨苯喋啶50mg，或给氨氯吡脘5mg。每药各服一个月，并同时服用双氢克尿噻每日50mg，进行尿沉淀对比。对服氨苯喋啶患者，在常规染色操作后，很容易看到异常的尿沉淀，在显微镜下为特殊的红棕色结晶和管型。其中14名用氨苯喋啶治疗均有异常的尿沉淀，对照服氨氯吡脘组患者无一人出现异常。

1917年Ettinger等人对一名服用大剂量的氨苯喋啶并同时应用双氢克尿噻的52岁妇女，测定其排出结石中的氨苯喋啶及其代谢物。其后他们又用适当的结晶学方法从50000粒结石的181粒中鉴别出含有氨苯喋啶及其代谢物。氨苯喋啶不是形成结晶的晶核就是与草酸钙或尿酸结合。181块结石中有 $\frac{1}{3}$ 是完全或主要由氨苯喋啶及其代谢物组成。Werness等人指出，氨苯喋啶及其代谢物可能与肾结石的蛋白基质结合，并认为该药及其代谢物是扩散进入结石基质中而不是涉及到结晶的着床和生长。Sörgel等人用薄层色谱法分析了66块结石，测得原形氨苯喋啶和一种中间代谢物羟基氨苯喋啶及其硫酸酯。结石不仅含有原形氨苯喋啶作为主

要的化合物，而且含有中间代谢物和大量的硫酸酯。一半的结石含有少于5%的氨苯喋啶及其代谢物，而无一块结石完全由氨苯喋啶衍生物的物质组成。Sörgel等人总结指出在本品结石基质和结晶物质之间相互作用未弄清之前，氨苯喋啶应小心地用于肾结石患者。氨苯喋啶单独应用或与双氢克尿噻合用有关的肾石病还有其它一些报道。不过Jick等人在一个大的预付保健费机构的一些成员中，对服用氨苯喋啶、双氢克尿噻、甲状腺激素和安定的病人研究其尿结石住院的频率，没有发现因使用氨苯喋啶而增加肾结石的发生率。分析了4个服用氨苯喋啶患者的结石，没有发现氨苯喋啶。

氨苯喋啶单独或与双氢克尿噻合用是与急性间质性肾炎而导致急性肾衰有关。在许多老年病人的处方同时开给氨苯喋啶与双氢克尿噻，由于过量地使用利尿剂，从而有血容量减少的危险。这常见于住院老年患者。Lynn等人报道了服用保钾利尿剂的老年病人，其肾功能有可逆的损害。其理由尚不能肯定，尽管19名患者中有些有血容量减少，有些同时应用非甾体类抗炎药物。这些病人中有8人单独服用“dyazide”或与另一利尿剂合用。4名健康男性医学院学生服用氨苯喋啶和消炎痛，有2名出现可逆的急性肾衰。虽然对其药理学相互作用的确切机理还不清楚，但是应该避免这些两种常用药物的合用。保钾利尿剂曾经被提倡用于避免低血容量的危险及导致的室性心律失常。然而，为这点担心似乎是很不现实的。

[The Lancet《柳叶刀》，Vol I (8478) : 424, 1986 (英文)]

潘珍如 高 申译 张紫洞校

碳铂：新的铂类抗癌药

Heinrich Koch (奥地利, 维也纳大学药物化学研究所)

贵金属铂的第一个络合物作为细胞毒剂引入就是顺铂或顺铂(II)二氨三氯，在

某些抗肿瘤的治疗中显示出有一定的治疗价值。此后有大量的铂络合物制备和研究出